

Travail du laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses
(Hôpital Claude-Bernard. — Professeur : M. A. Lemierre).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

80

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Alfred-Simon BERNARD

Né le 26 mai 1907, à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris

POLYGLOBULIES ET LEUCÉMIES
PROVOQUÉES PAR
LES INJECTIONS INTRA-MÉDULLAIRES
DE GOUDRON

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

G. DOIN & C^{ie}, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1936

Travail du laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses
(Hôpital Claude-Bernard. — Professeur : M. A. Lemierre).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Alfred-Simon BERNARD

Né le 26 mai 1907, à Paris
Interne des Hôpitaux de Paris

POLYGLOBULIES ET LEUCÉMIES

PROVOQUÉES PAR

LES INJECTIONS INTRA-MÉDULLAIRES

DE GOUDRON

Président : M. A. LEMIERRE, Professeur

PARIS

G. DOIN & C^{ie}, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.
 Justin BESANÇON. Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI.	Clinique médicale.	BASSET.	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE.		BROCQ.	
AUBERTIN.		CADENAT.	
BRULÉ.		GATELLIER.	
CHABROL.		HEITZ-BOYER.	
CHIRAY.		MOURE.	
DONZELOT.		QUÉNU.	
DUVOIR.		SCHWARTZ.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT			
(Pasteur).			
SÉZARY.			

MM. }
ÉCALLE. }
GUÉNIOT. } Clinique obstétricale.
LE LORIER. }
LÉVY-SOLAL. }
METZGER. }

V. — CHARGÉS DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES MAÎTRES

LE PROFESSEUR FERNAND WIDAL

LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RIBIERRE

LE PROFESSEUR J.-A. SICARD

LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

A MON ONCLE

M. LE DOCTEUR JEAN PARAF

Médecin des Hôpitaux de Paris

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Professeur de Clinique des maladies infectieuses
Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR J. REILLY

Chef du laboratoire de la Clinique des maladies infectieuses

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PAUL CHEVALLIER

Médecin de l'Hôpital Cochin

A MON MAÎTRE

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAURICE DUVOIR

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR CHARLES FLANDIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Hérold
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la première enfance
à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR P. HARVIER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

A MON MAITRE

M. LE DOCTEUR P.-EMILE WEIL

Médecin de l'Hôpital Tenon

A MON MAITRE

M. GASTON RAMON

Sous-directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

A M. LE MÉDECIN GÉNÉRAL COURVOISIER

A MON MAITRE

M. LE PROFESSEUR ANTONIN GOSSET

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine

Chirurgien de la Salpêtrière

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie de Médecine

Stage :

- 1925-1926. M. LE PROFESSEUR F. WIDAL
1926. M. LE PROFESSEUR A. GOSSET
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RIBIERRE

Externat :

1927. M. LE PROFESSEUR A. GOSSET
1928. M. LE PROFESSEUR J.-A. SICARD

Internat provisoire :

1929. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. CHEVALLIER

Internat bénévole :

1930. M. LE PROFESSEUR P. HARVIER
1931. M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

Internat :

1932. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. CHEVALLIER
1932-1933. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. DUVOIR
1933. M. LE PROFESSEUR A. LEMIERRE
1933-1934. M. LE DOCTEUR CH. FLANDIN
1934. M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD
1934-1935. M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ
1935. M. LE PROFESSEUR LEREBoullet

A MES CONFÉRENCIERS D'INTERNAT

MM. LES DOCTEURS R. LEIBOVICI, chirurgien des Hôpitaux. J. CAROLI, JACQUES DECOURT, GILBERT DREYFUS, médecins des Hôpitaux. R. WORMS, ancien chef de Clinique à la Faculté.

A MES MAITRES

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS J. HAGUENAU et D. PETIT-DUTAILLIS.

MM. LES DOCTEURS FL. COSTE, M. LÉON-KINDBERG, MAURICE LAMY, A LAPORTE, LAYANI, M. LELONG, JULIEN MARIE, ED. PICHON, L. POLLET, médecins des Hôpitaux.

MM. LES DOCTEURS J. CHARRIER, RAOUL MONOD, ROBERT MONOD, R. SOUPAULT, M. THALHEIMER, chirurgiens des Hôpitaux.

MM. LES DOCTEURS S. BLOCH, R. BROCA, G. SEMELAIGNE, M. MIGNON.

MM. LES DOCTEURS M. LÉVY-BRUHL, H. BONNET, chefs de laboratoire à la Faculté de Médecine.

INTRODUCTION

Les leucémies ont été depuis longtemps comparées aux tumeurs malignes dont elles ont la marche progressive et la terminaison fatale. Cette analogie a suscité l'idée d'où découle ce travail. Nous nous sommes demandé si le goudron, dont l'action cancérigène est bien connue, ne serait pas capable d'engendrer des leucémies. Il nous a paru indiqué d'introduire le goudron dans la moelle osseuse et de porter au contact du tissu qui forme le sang le corps dont nous voulions utiliser le pouvoir cytopoïétique. La relation des modifications sanguines, médullaires et viscérales ainsi provoquées forme l'objet principal de ce mémoire.

Nos expériences ont été entreprises en 1933 dans le laboratoire de la Clinique des maladies infectieuses où notre maître M. le professeur LEMIERRE avait bien voulu nous accueillir pendant notre internat. Elles ont été inspirées par M. J. REILLY et poursuivies pendant trois ans sous sa direction. Nous tenons à lui exprimer au début de ce travail notre affectueuse et respectueuse reconnaissance.

L'histoire des études ayant trait aux agents chimiques cancérogènes et des essais de production de leucémie chez l'animal permet de rapprocher l'une de l'autre ces deux séries de recherches. Certaines idées directrices, certaines tendances leur sont actuellement communes. Nous les rappellerons tout d'abord.

En 1915, YAMAGIWA et ITCHIKAWA observent le développement de cancroïdes de l'oreille chez trois lapins soumis à des applications répétées de goudron. Peu après, TSUTSUI obtient une tumeur analogue chez la souris. FIBIGER et BANG, en 1921, confirment la découverte des savants japonais. Dès lors, chacun s'ac-

corde à reconnaître au goudron ce pouvoir cancérigène qu'auparavant HANAU, CAZIN, BASHFORD, WACKER et SCHMINCKE, YOGA, BAYON avaient vainement tenté de démontrer. Tous les laboratoires qui s'occupent de néoplasmes appliquent sur une vaste échelle cette méthode de cancérisation expérimentale. Les recherches sont très nombreuses dont elle a fourni le motif. On peut schématiquement leur reconnaître trois directions principales.

Les unes s'efforcent d'analyser les modifications locales consécutives aux applications cutanées de goudron, de classer les divers types de tumeurs, de connaître le détail des lésions histologiques, de préciser les critères de la malignité (DODERLEIN, ROUSSY, LEROUX et WOLF, TWORT, LEITCH, POLETTINI, BABÈS et SERBANESCU, WOGLOM).

Les autres se proposent l'étude des réactions générales provoquées par le goudron (ITCHIKAWA, ROUSSY et LEROUX). On tente chez les animaux badigeonnés par le goudron de mettre en évidence des perturbations humorales ; on signale des dégénérescences viscérales diverses ; rate (BABÈS), surrénales. Plusieurs observateurs (SOBOLEVA, SCHABAD, BABÈS, OBERLING et GUÉRIN, PÉRICAUD, GUDBERG, BORCHI, POLETTINI, MURPHY et STURM, MOELLER) signalent l'apparition de tumeurs en des points de l'organisme fort éloignés de celui où fut appliqué le goudron. Abandonnant le revêtement cutané, on met le goudron en contact direct avec les muqueuses internes, on l'introduit au sein des parenchymes. On espère des clartés nouvelles de l'étude des réactions viscérales banales ou néoplasiques provoquées. Le goudron a été ainsi porté sur les muqueuses digestives par MÉNÉTRIÉR (carcinome de l'estomac), ISHIBASHI et OHTANI (adénome papillaire de l'estomac), LEITCH (papillome rectal), BONNE, VORONOFF, MACCHIALURA et BUNGELER (parotides) ; sur les muqueuses respiratoires (KIMURA, KOSE et CARDES, MERCIER et GOSSELIN, GARSCHIN et PIGALEW) ; au niveau de l'appareil uro-génital par LACASSAGNE et MONOD (sarcome du testicule par injection intratesticulaire de goudron), TEUTSCHLANDER (carcinome de l'utérus), BADILE (vésicules séminales), LATTEI, PUCCINELLI (urètre), MAISIN et PICARD (carcinome de la vessie), sur l'œil (ANARDI : tumeur des paupières), dans les veines (BICK) et même dans l'espace sous-arachnoïdien (PIGALEW).

Mais l'importance et la qualité des recherches chimiques récentes tendant à isoler les constituants cancérigènes du goudron méritent plus encore d'être soulignées.

Dès le moment où l'on sût produire le cancer chez l'animal, et dans le même temps qu'on étudiait l'action locale et générale du goudron, on tenta d'isoler les agents chimiques responsables de la cancérisation. La tâche s'avéra fort complexe. Pendant longtemps les progrès furent lents. On confirma ce fait établi antérieurement par l'étude des cancers professionnels que le goudron de bois avait des effets cancérigènes beaucoup plus lents et plus inconsistants que le goudron de houille (HOFFMANN, KENNAWAY). La teneur en arsenic des goudrons fut un temps incriminée pour expliquer leur variabilité d'action (BAYET et SLOSSE, GIBERT), mais les travaux ultérieurs (DE COULON, FIBIGER et BANG, LEITCH, KENNAWAY) permirent d'exclure formellement l'arsenic ; le rôle des phénols (de ANGELIS, PÉRICAUD, ROBERTSON et BURNETT), le rôle des amines aromatiques et des dérivés azotés (PHILIPSON, NORRIS) furent ultérieurement discutés. Aucune conclusion formelle ne se dégagait. La solution du problème n'a été fournie que tout récemment par les remarquables travaux poursuivis au Cancer Hospital de Londres par KENNAWAY, HIEGER, COOK. Déjà, JORDAN, ROSS et CROOPER, DEELMAN, MERTENS surtout avaient montré que seules les fractions à point d'ébullition élevé étaient cancérigènes, BLOCH et WIDMER qu'elles étaient liées aux carbures cycliques neutres, stables à température élevée. KENNAWAY, par la pyrogénisation de diverses matières premières (charbon, pétrole, isopropène), obtient des goudrons remarquablement actifs. Mais le nombre des carbures contenus dans les goudrons et les brais actifs, l'ignorance où l'on est de la constitution chimique de la plupart d'entre eux rendent extrêmement difficile l'extraction des composés cancérigènes. HIEGER alors, en 1930, a l'idée de chercher dans les fractions carcinogéniques une propriété physique commune qui puisse être spécifique ; cette propriété il la trouve dans l'étude des spectres de fluorescence à la lumière ultra-violette. Les spectres de fluorescence des substances cancérigènes montrent des bandes remarquablement semblables à celles du 1-2 benzanthracène. Le spectre étant caractéristique pour les dérivés reliés étroitement d'un hydrocarbure, la connec-

tion entre une fraction fortement cancérigène et le 1-2 benzanthracène apparaît très nette. Les essais biologiques de confirmation entrepris par KENNAWAY concordèrent absolument avec les essais spectrographiques ; à une augmentation de l'action cancérueuse correspond une exaltation du spectre de fluorescence spécifique. COOK, au cours de patients travaux, réussit d'une part à préparer par synthèse, d'autre part à isoler du goudron des hydrocarbures présentant au plus haut degré le spectre de fluorescence caractéristique (1-2 benzopyrène ; 5-6 cyclopenténobenzanthracène, 1, 2, 5, 6 dibenzanthracène). Fait remarquable, les deux carbures dont l'action cancérigène est la plus intense possèdent en même temps des propriétés œstrogènes ; les constitutions chimiques des hormones œstrogènes et des carbures cancérigènes sont également très voisines. On conçoit l'importance et la portée des découvertes des auteurs anglais.

Des études récentes ayant trait aux leucémies expérimentales se dégagent les deux notions suivantes qui rapprochent singulièrement les leucémies des processus néoplasiques :

1° Certaines causes morbides provoquent tantôt des leucémies et tantôt des tumeurs des organes hématopoïétiques.

L'intrication des deux processus est bien connue chez la souris. L'étude attentive des élevages où sévit la leucémie spontanée comme les recherches portant sur la leucémie transmissible ont bien souvent surpris l'association dans la même série de leucémie, de lymphosarcome, de lymphadénome, de leucosarcomatose, soit que ces divers syndromes se succèdent chez le même animal, soit que, éventualité beaucoup plus commune, on les relève chez des animaux différents, se présentant comme autant de formes anatomo-cliniques de la même maladie. Les statistiques des observateurs diffèrent quant à la fréquence de cette association mais s'accordent toutes à la signaler (TYZZER, HAALAND, SLYE, SIMONDS et HILL, KORTEWEGG, SOBBLING, RICHTER et Mac DOWELL, POTTER et RICHTER, FURTH et STRUMIA). SNIDJERS, dès 1926, avait relaté des faits analogues chez le cobaye.

Les rapports de la leucémie et des néoplasmes ressortent plus nettement encore des travaux dont l'érythro-leucémie des poules

a été l'objet. Dans une remarquable série d'expériences, MM. Ch. OBERLING et M. GUÉRIN ont réussi à préciser certaines des conditions sous l'influence desquelles se modifie le cytotropisme du virus. Ils ont pu ainsi obtenir des lésions tumorales indiscutablement en rapport avec l'agent de la leucémie. FURTH, ROTHE-MEYER et ENGELBRETH-HOLM ont confirmé ultérieurement l'instabilité du cytotropisme du virus de la leucémie des poules, apte à produire tantôt une leucémie, tantôt un sarcome. M. Jean TROISIER étudiant la sarcomatose des poules admet l'identité du virus sarcomateux et du virus leucémique.

2° Certains des éléments qui entrent dans la composition du goudron ont été capables de produire chez l'animal, des leucémies. LIGNAC, chez la souris blanche, a pu reproduire cette leucémie du benzol dont plusieurs observations avaient été antérieurement rapportées chez l'homme (DELORE et BERGAMANO, P.-E. WEIL, MAITLAND). BUNGELER avec l'indol a réussi à provoquer chez la souris des leucémies myéloïdes, des myélomes aleucémiques, des lymphosarcomes.

Les tendances convergentes de ces deux séries de recherches, recherches sur le cancer du goudron, recherches sur les leucémies expérimentales trouvent leur fin naturelle dans l'étude des tumeurs des organes hématopoïétiques provoquées par le goudron, et surtout dans les essais d'application du goudron au sein même des organes hématopoïétiques. M. MERCIER après injection intra-péritonéale de goudron de houille voit chez la souris se développer un lymphadénome du type lymphome malin de HAALAND ; KORTEWEGG observe une leucosarcomatose avec tumeur médiastinale chez une souris qui avait reçu une injection intra-trachéale de goudron. K. LOWENTHAL constate chez une souris soumise aux injections intra-péritonéales de goudron une infiltration lymphoïde du foie dont il discute la nature leucémique ou sarcomateuse.

LUND injecte sans succès du goudron dans les ganglions lymphatiques de la souris. Il provoque l'apparition d'une tumeur ganglionnaire ou para-ganglionnaire, mais de leucémie, point.

OLUF THOMSEN et ENGELBRETH-HOLM sont guidés par la même idée que celle qui inspire ce travail. Ils introduisent du

goudron dans la cavité médullaire des poules et voient se développer des érythroblastoses et des leucoses absolument comparables à celles qui surviennent spontanément chez le même animal.

Nos expériences, pour la plupart, ont été conduites sur des rats blancs ; c'est à l'analyse des troubles déclenchés chez le rat par les injections intra-médullaires de goudron que la première partie de ce mémoire est consacrée ; nous étudierons successivement la technique des injections, les désordres hématiques, les lésions viscérales observées, les formes anatomo-cliniques réalisées par les groupements divers des altérations hématiques et viscérales, l'influence sur ces troubles de la variation des facteurs expérimentaux. Un phénomène très particulier, la stérilité des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron fera l'objet d'un chapitre spécial.

D'autres essais ont eu pour but de comparer aux effets de l'injection intra-médullaire de goudron chez le rat, ceux des mêmes injections chez d'autres espèces animales, ceux des injections dans la moelle du rat de substances variées, ceux des injections de goudron dans les autres organes hématopoïétiques du rat (rate, ganglions). Nous les relaterons avant de confronter l'ensemble des troubles observés aux érythrocytoses et aux leucémies expérimentales actuellement connues, aux polyglobulies et aux leucémies humaines. Nous tenterons ensuite à la lumière de cette confrontation d'interpréter les hémopathies provoquées chez le rat par les injections intra-médullaires de goudron.

* * *

Le plan général de notre travail est donc le suivant :

1^{er} PARTIE :

Polyglobulies et leucémies provoquées chez le rat blanc par les injections intra-médullaires de goudron.

- Technique.
- Désordres sanguins.
- Manifestations cliniques.
- Lésions viscérales.

- Lésions de la peau.
- Formes anatomo-cliniques.
- De la variation des conditions expérimentales.
- La stérilité des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron.

2^e PARTIE :

- Réactions de diverses espèces animales aux injections intra-médullaires de goudron.
- Désordres provoqués chez le rat par les injections intra-médullaires de diverses substances.
- Modifications hématiques consécutives à l'introduction de goudron dans la rate, les ganglions lymphatiques.

3^e PARTIE :

- Des leucémies expérimentales.
 - Interprétation des désordres observés.
-

PREMIÈRE PARTIE

POLYGLOBULIES ET LEUCÉMIES

PROVOQUÉES CHEZ LE RAT PAR

LES INJECTIONS INTRA-MÉDULLAIRES DE GOUDRON

CHAPITRE I

Technique.

Age, poids, sexe, conditions d'élevage des rats en expérience.

— Nous avons employé dans nos expériences des *rats blancs* (*mus decumanus*) de quatre à six mois. Les leucémies spontanées chez le rat sont exceptionnelles. L'introduction de goudron dans les cavités médullaires des os longs n'offre pas de difficultés techniques insurmontables. La résistance que le rat blanc montre vis-à-vis des traumatismes, des infections banales est très remarquable ; on l'élève aisément ; il supporte les interventions offensantes et leur répétition. Ce sont là les mobiles qui nous guidèrent dans le choix de l'espèce animale à éprouver.

La relative facilité avec laquelle le goudron chez le rat provoque des cancers venait encore appuyer cette détermination. Sans doute les premiers observateurs avaient-ils au contraire considéré le rat comme peu sensible aux applications de goudron. C'était là l'opinion de YAMAGIWA, de LEITCH, de POLETTINI, MERTENS, ITCHIKAWA ; dès ce moment, d'ailleurs, les autres tissus du rat parurent moins réfractaires que sa peau et MÉNÉTRIER réussissait à produire chez le rat un carcinome de l'estomac, MAISIN et PICARD un carcinome de la vessie, TEUTSCHLANDER un carcinome de l'utérus. Ultérieurement, le rat se montra

plus sensible qu'on ne l'avait tout d'abord supposé. TWORT et TWORT dans leur hiérarchie des sensibilités au goudron cancérigène, le font venir aussitôt après la souris et le lapin, avant le cobaye et la poule. On verra plus loin que des raisons techniques obligent à écarter la souris, sa fragilité à écarter le lapin. Le rat est, au surplus, communément employé aujourd'hui pour l'étude des propriétés cancérigènes du goudron et c'est chez lui que tout récemment MAISIN éprouvait l'action du dibenzanthracène.

Les animaux au pelage blanc, ont — le fait est bien établi — une sensibilité particulière au goudron.

L'âge des rats mis en expérience n'est pas indifférent. Il est légitime lorsqu'on désire provoquer des réactions des organes hématopoïétiques, de s'adresser à des individus jeunes ; au surplus le fémur des rats âgés ne se laisse pénétrer que par un trépan ; l'injection intra-fémorale est chez lui une opération délabrante qu'on ne saurait sans dommage renouveler fréquemment. A expérimenter sur des rats de quelques semaines, on risque d'autres inconvénients : la fracture de leur fémur au moindre essai d'introduction de l'aiguille, la richesse du sang en éléments embryonnaires et la gêne ainsi apportée à l'interprétation des résultats. Les rats de quatre mois répondent, tant du point de vue technique que du point de vue hématologique, aux qualités qu'on peut demander. Après quelques échecs initiaux, nous sommes arrivés à déterminer cet âge électif ; toutes les expériences que nous relatons ont été faites chez des rats de quatre à cinq mois, tant mâles que femelles, pesant 60 à 80 grammes.

De 1933 à 1935, 354 rats ont ainsi été soumis aux injections intra-médullaires de goudron. 279 d'entre eux sont issus d'un couple initial dont les deux éléments provenaient de deux élevages différents. 30 autres, purs de tout croisement avec les premiers, ont été mis en expérience en septembre 1933. 45 rats, enfin, viennent du croisement de la première famille avec ces individus étrangers.

Nous n'avons pas modifié le régime alimentaire habituel des rats de l'élevage. Ce régime se compose de pain, de blé, de légumes verts, de carottes ; un rat de 60 grammes consomme quotidiennement 50 à 80 grammes d'une telle nourriture.

Le goudron. — Le goudron de houille que nous avons employé nous a été fourni par la pharmacie de l'hôpital. Les méthodes d'extraction des éléments cancérigènes du goudron sont si complexes que nous n'avons pas même envisagé d'y avoir recours. Le goudron que nous utilisons est capable de produire des tumeurs cutanées chez le rat. Nous avons eu l'occasion, on le verra, de le vérifier volontairement ou fortuitement à maintes reprises.

Nous avons recours comme véhicule à l'huile d'œillette préalablement filtrée et stérilisée. Le mélange est préparé peu de temps avant l'injection ; on verse en parties égales le goudron et l'huile d'œillette dans un mortier, on triture quelques minutes le mélange ; on obtient aisément une suspension homogène, assez fluide pour être injectée par de fines aiguilles. Ainsi sont évitées les difficultés opposées qu'offrirait l'emploi du goudron pur, trop compact pour être commodément injecté, l'emploi d'une suspension plus liquide, malaisément maintenue dans l'os, tendant aussitôt injectée à refluer par l'orifice d'introduction.

Matériel d'injection. — Nos premières injections intra-médullaires ont été faites à l'aide d'un trépan. Mais le faible volume des os longs chez le rat rend l'intervention alors assez délicate ; l'orifice de trépanation est souvent trop large et l'huile goudronnée même épaisse ne reste pas dans l'os où on l'a introduite et s'écoule à l'extérieur. Les fractures post-opératoires sont fréquentes. Nous avons bien vite abandonné cette technique.

Chez le rat de quatre ou cinq mois, une aiguille suffit à perforer l'os. Cette aiguille doit être assez solide pour supporter sans plier ni se rompre les pressions assez fortes qu'il faut exercer sur elle ; elle doit être assez acérée pour pénétrer la paroi osseuse ; son biseau doit être extrêmement court pour ne pas traverser d'emblée de part en part l'os dont on veut atteindre la cavité centrale. Nous avons simplement employé les aiguilles en laiton fournies par l'Assistance publique pour l'injection intra-veineuse (3 centimètres sur 8 millimètres) en faisant limer le biseau pour l'amener tout à la fois à la brièveté et à l'acuité désirées. Ces aiguilles doivent être soigneusement

entretenues ; on les plonge dans le xylol après chaque intervention pour les débarrasser du goudron fréquemment resté adhérent à leur paroi ; il est bon de les limer et de vérifier l'état de leur biseau chaque fois qu'on désire les utiliser ; il arrive fréquemment que l'aiguille s'émousse contre l'os devenant ainsi inutilisable si elle n'est pas aiguisée à nouveau. Les aiguilles sont rigoureusement stérilisées avant chaque intervention.

Mode opératoire. — Les injections intrà-médullaires pourraient être faites indifféremment dans le fémur, dans le tibia, dans l'humérus. De ces trois os, le fémur est celui dont l'accès est le plus facile. Nous avons fait toutes nos injections de goudron dans la moelle fémorale. La moelle humérale ainsi ne reçoit pas directement de goudron et les troubles cellulaires qu'on y observe ne reconnaissent sûrement pas pour cause une irritation locale par l'aiguille, par l'huile ou par le goudron.

La contention des rats doit être rigoureuse ; on prépare plusieurs rats sur un plateau et si l'on dispose de plusieurs plateaux, les injections peuvent être faites en série et rapidement à un grand nombre d'animaux. Il est plus simple encore d'immobiliser le rat par une pince, elle-même fixée à une potence et qui maintient son museau pendant qu'un aide tend la patte où aura lieu l'injection.

Cette injection est faite plutôt dans la diaphyse que dans la région juxta-épiphysaire (à introduire l'aiguille trop près des extrémités de l'os on risque de faire une injection intra-articulaire). Toutes les faces de l'os et même ses bords — sur lesquels l'aiguille parfois dérape moins — peuvent être utilisés. Il n'est pas utile d'inciser la peau ; il suffit d'épiler sommairement et d'aseptiser avec de l'alcool le lieu choisi.

L'aiguille est enfoncée perpendiculairement à la paroi osseuse ; une pression forte la fait pénétrer ; dès ce moment, elle est fixe et cette fixité de l'aiguille témoigne de sa bonne position et qu'on est bien parvenu dans l'os.

Par l'aiguille ainsi en place, on injecte, à l'aide d'une seringue de Barthélemy, $\frac{1}{10}$ à $\frac{1}{5}$ de centimètre cube de la solution goudron-huile d'œillette. Les injections, selon les séries, ont été

faites. tantôt trois fois, tantôt et plus souvent deux fois, tantôt une seule fois par semaine. Il est commode de les faire alternativement dans l'un et dans l'autre fémur.

En moyenne, les injections ont été répétées pendant un, deux ou trois mois. Mais certains animaux n'ont reçu de goudron que pendant quelques semaines, d'autres, au contraire, pendant cinq ou six mois.

Incidents et accidents des injections intra-médullaires de goudron. — Les injections intra-médullaires de goudron sont habituellement aisément faites et remarquablement tolérées. Certaines difficultés techniques, certains accidents post-opératoires, imputables les uns au traumatisme lui-même, les autres au corps injecté doivent cependant être signalés. Parfois, la paroi osseuse paraît infranchissable et l'aiguille bute ou dérape contre elle sans passer. Un tel échec est rare lorsque le rat a l'âge voulu, que l'aiguille a l'acuité désirée. En pareil cas, il ne faut pas trop s'obstiner. Une poussée trop vigoureuse amène, à coup sûr, la fracture de l'os, ou bien le fémur est transpercé et le goudron s'écoule dans les parties molles de la face opposée de la cuisse. La fracture du fémur n'est pas exceptionnelle, même avec une technique correcte. Les injections intra-osseuses répétées ne paraissent pas fragiliser l'os ; en tout cas nous n'avons pas vu que les fractures fussent plus fréquentes chez les animaux soumis depuis longtemps aux injections intra-médullaires que lors des premières injections. Les fractures sont plus souvent observées lorsque l'injection est faite au voisinage de l'épiphyse et c'est encore une raison de préférer la trépanation diaphysaire.

Dans l'ensemble, ces fractures ne sont pas très fréquentes. Des séries de 10 ou 12 animaux peuvent être soumises pendant plusieurs semaines aux injections intra-médullaires sans qu'on observe une seule rupture osseuse. La bénignité de ces fractures est très remarquable. Elles sont bien supportées par l'animal, consolident rapidement (souvent d'ailleurs de façon vicieuse ou par un cal hypertrophique). On poursuit les injections de goudron dans l'autre fémur pendant la période de consolidation de la fracture. Il est bon d'isoler le rat de ses congénères pendant cette période d'impotence relative.

La fixité de l'aiguille témoigne de sa situation intra-osseuse, mais peut être constatée alors même que l'os est transpercé ; la pression exercée sur l'aiguille doit être lente et progressive ; on perfore une première paroi osseuse, aussitôt on sent le contact de la paroi opposée ; toute manœuvre trop vive amène la transfixion de l'os et le goudron n'est pas injecté dans la cavité médullaire.

Fréquemment, l'aiguille est en place mais a été obturée par une minime esquille osseuse. Le goudron ne peut y pénétrer. Il faut recommencer l'injection sans chercher à tout prix à faire entrer le goudron par l'aiguille, même si on pense que l'oblitération n'est que partielle. Le goudron risque alors de refluer et de venir en contact avec les téguments. Or, ce contact du goudron avec la peau doit être soigneusement évité. Nous avons vu, en effet, survenir à différentes reprises chez les rats en expérience des tumeurs cutanées de la cuisse qui reconnaissent sûrement pour cause la projection involontaire de goudron sur les téguments voisins du point d'injection. Ces tumeurs cutanées ont été constatées dans nos premières séries expérimentales alors que les précautions prises étaient insuffisantes et que, lors de chaque injection intra-médullaire, le goudron généreusement s'étalait sur la peau de la cuisse. Plus tard et dans tout le cours des expériences ultérieures, nous n'avons plus remarqué qu'une fois leur développement et dans un cas où une faute de technique encore pouvait être relevée. L'examen histologique montre qu'il s'agit de papillomes bénins. Ces tumeurs cutanées donc ne mettent nullement en danger la vie des animaux, mais il est possible qu'elles s'accompagnent de troubles généraux latents, capables de fausser l'interprétation des conséquences des injections intra-médullaires. Le goudron doit être porté à l'intérieur de l'os et ne doit venir au contact ni de la peau, ni des muscles de la cuisse.

Sept rats ont succombé subitement peu après l'intervention ou dans les heures qui la suivaient. Chez aucun d'entre eux on ne pouvait incriminer l'administration d'une quantité excessive de goudron. Chez quatre d'entre eux, l'autopsie montra des foyers d'apoplexie pulmonaire et l'on peut admettre que le goudron au moment de l'injection a pénétré fortuitement dans

un vaisseau et a brusquement été oblitérer une artère pulmonaire. Nous avons chez le chien et chez le jeune lapin relevé avec une fréquence plus grande de telles embolies pulmonaires dues au goudron.

Chez les trois autres rats, l'autopsie la plus minutieuse ne mit pas en évidence d'altération viscérale. Les trois morts survinrent à la deuxième injection et aussitôt après l'injection. On est tenté d'invoquer un phénomène d'anaphylaxie au goudron, mais ce n'est là qu'une hypothèse.

Les quelques incidents, les accidents plus exceptionnels encore qu'on observe ne doivent pas faire méconnaître la simplicité de la méthode des injections intra-médullaires, la remarquable résistance des rats en expérience. Certains animaux ont reçu pendant plusieurs mois des injections bi-hebdomadaires. Jamais nous n'avons constaté de foyers ostéomyélitiques ; une épidémie de pasteurellose survenue en décembre 1934 a sévi de façon meurtrière parmi les rats de l'élevage, mais a épargné ceux qui étaient soumis aux injections de goudron ; il est très vraisemblable que cette immunité apparente fut le fait d'une coïncidence. L'absence de suppuration osseuse est plus notable. L'action antiseptique du goudron est sans doute ici intervenue pour empêcher le développement des germes que ces ouvertures bi-hebdomadaires de l'os ne manquaient pas, en dépit de toutes les précautions prises, de lui apporter parfois.

CHAPITRE II

Désordres sanguins.

§ 1. — Début des troubles.

Les troubles débutent tardivement. L'injection intra-médullaire de goudron ne déclenche pas de réaction sanguine immédiate. Tout au moins, les prélèvements faits dans les minutes ou dans les heures qui suivent l'injection ne nous ont pas permis de saisir de modifications notables.

Les premiers désordres se manifestent 20 à 30 jours après le début de l'expérience alors que l'animal a reçu 4 à 8 injections intra-médullaires de goudron. Très rarement, les troubles sont plus précoces ; nous ne les avons jamais décelés avant le 17^e jour. Assez fréquemment, ils sont plus tardifs, découverts seulement le 40^e, le 50^e, le 60^e, ou même le 70^e jour. Cette durée prolongée elle-même de la période latente apparaît brève en regard de celle qui, rarement inférieure à 100 jours, précède le développement des cancers cutanés du goudron (YAMAGIWA et ITCHIKAWA, 3 à 4 mois).

Le début des troubles est insidieux. Les modifications hématiques précèdent l'altération de l'état général et seuls les examens hématologiques répétés surprennent l'installation de la maladie. Tardif, insidieux, le début est encore le plus souvent soudain ; en quelques jours un sang resté normal depuis le début de l'expérience se trouve considérablement modifié.

§ 2. — Altérations des globules rouges.

Les globules rouges sont plus fréquemment, plus précocement et plus profondément altérés que les globules blancs. Les modifications observées sont les suivantes :

Augmentation du nombre des érythrocytes ; trouble de leurs propriétés tinctoriales et de leur taille ; passage dans le sang d'érythroblastes en quantité très considérable. Ce dernier phénomène est le plus frappant.

Augmentation du nombre des érythrocytes. — Le nombre des globules rouges du rat de quatre mois, varie entre 6.000.000 et 7.000.000 ; il est le plus souvent voisin de 6.800.000. C'est là, tout au moins, le chiffre le plus habituellement obtenu au cours des nombreuses numérations faites chez des animaux témoins de l'élevage, chiffre qui reste un peu inférieur à celui de 7 à 8 millions assigné par M. JOLLY au rat adulte. Ce nombre des globules rouges est peu sujet à variations spontanées. Les écarts constatés entre les numérations successives faites chez un rat sain ne dépassent pas 100 ou 200.000 et restent dans l'ordre de grandeur des erreurs de mesure (1).

(1) *Technique des prélèvements.* — La répétition, indispensable pour la conduite de ces expériences, des numérations globulaires, soulève chez le rat certaines difficultés techniques.

La goutte de sang recueillie par section de l'extrémité de la queue contient une quantité souvent minime mais parfois importante de plasma interstitiel.

La ponction du cœur est très malaisée.

Nous avons eu à plusieurs reprises recours à la ponction du sinus caverneux préconisée par M. A. PETTIT (*C. R. Soc. Biologie*, 4 janvier 1913). L'animal est appliqué sur le flanc contre une table, la tête immobilisée avec la main gauche ; dans l'angle interne de l'orbite on enfonce la pointe d'une pipette modérément effilée entre le globe oculaire et la paroi osseuse jusqu'à ce que le sinus caverneux soit perforé, ce qui représente environ 10 millimètres et ce qu'indique la montée du sang. Nous avons fréquemment enfin recueilli le sang à l'oreille après incision d'une veine et aspiration à la trompe à vide.

Nous avons vérifié que ces différentes méthodes fournissent des résultats très analogues.

Les globules rouges et les globules blancs sont prélevés en pipettes séparées (solution de Marciano pour les globules rouges, bleu acétique pour les globules blancs). La numération est faite dans une cellule de Thoma-Zeiss ; les étalements sont colorés soit par la méthode de May-Grunwald-Giemsa, soit par le Giemsa lent après fixation par l'alcool méthylique.

Nous avons mis en évidence une polyglobulie notable ou modérée chez 265 des 354 rats soumis aux injections intramédullaires de goudron, soit dans 74 % des cas.

Cette polyglobulie survient 20 à 30 jours après le commencement de l'expérience. La date la plus commune de son début est le 23^e jour. Nous l'avons deux fois décelée le 17^e jour, une fois le 38^e, une fois le 46^e jour seulement.

Elle est d'importance variable :

Chez 192 animaux (soit 54 %) le maximum atteint par le nombre des globules rouges dépasse 12 millions. Le chiffre le plus élevé constaté dans notre série d'expériences fut de 16 millions 500.000 ; 13.000.000, 14.000.000 sont des chiffres très fréquemment rencontrés.

Chez 73 animaux (soit 20 %), l'hyperglobulie est modérée, c'est-à-dire comprise entre 9 et 12.000.000.

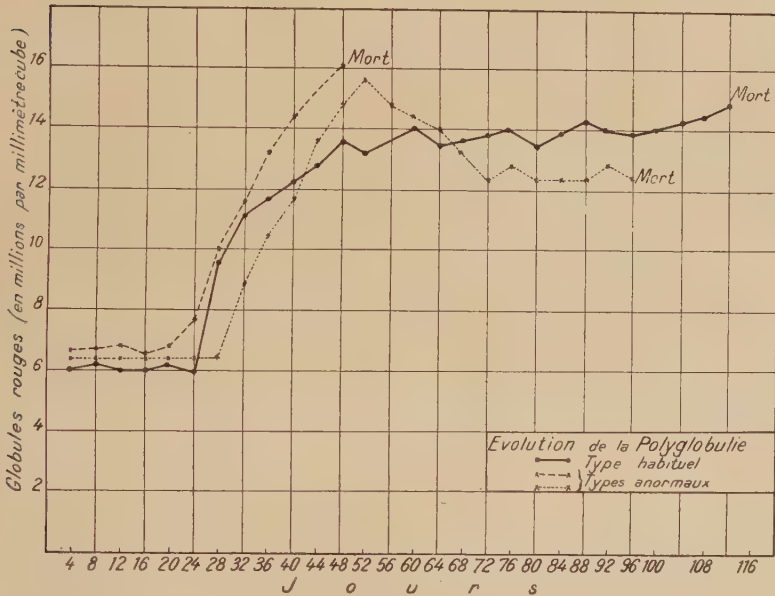
Elle évolue habituellement en deux périodes, période de constitution et période de stabilisation. La période de constitution est brève. L'augmentation du nombre des globules rouges, dès le moment où elle a commencé, se poursuit très rapidement. La hausse initiale est souvent brusque. Soudain, le chiffre trouvé est de 2 à 3 millions supérieur à celui noté 4 ou 5 jours auparavant. Ainsi amorcée, l'ascension se poursuit sur un rythme un peu amorti mais vif encore pendant 15 à 20 jours. Il est fréquent de voir en 3 semaines doubler le nombre des globules rouges.

Ayant rapidement atteint son acmé, la polyglobulie reste étale pendant plusieurs semaines, parfois plusieurs mois. Tantôt elle est absolument fixe, tantôt elle dessine pendant cette période de stabilisation quelques oscillations qui restent d'amplitude modérée.

La polyglobulie le plus souvent persiste ainsi, importante et stable jusqu'à la mort ; parfois le nombre des globules rouges augmente brusquement à l'approche du terme fatal, plus rarement encore on le voit en de telles circonstances diminuer. La diminution du nombre des globules rouges s'observe au contraire dans le décours des formes curables ; la lenteur avec laquelle décroît alors la polyglobulie est remarquable si on l'oppose à la soudaineté de son développement initial.

Ce mode évolutif est le plus habituel (on le rencontre dans

80 % des cas environ), mais il n'est pas le seul. La polyglobulie est parfois très rapidement progressive ; la mort survient un mois après le début des troubles alors que le nombre des globules rouges n'a pas cessé son mouvement ascensionnel. Parfois, à la période initiale d'accroissement fait suite une brusque chute et la polyglobulie qui pendant 8 ou 10 jours avait été fort importante, se maintient ultérieurement à un niveau modéré très inférieur au maximum d'abord atteint. Parfois la polyglobulie est très



Graphique 1.

irrégulière ; des chiffres très variables sont trouvés aux examens successifs. Ce type évolutif est rare. Rare aussi est le type éphémère où la polyglobulie une fois manifeste ne persiste pas, le nombre des globules rouges retombant vite à la normale.

Le graphique ci-joint met en évidence ces divers types évolutifs. Dans le cas où la polyglobulie n'apparaît pas, le nombre des globules rouges reste voisin des chiffres normaux. Parfois une légère diminution est décelée, mais nous n'avons jamais noté d'anémie vraie. Le contraste est souvent surprenant que forment

l'état assez misérable dans lequel végète l'animal et le nombre normal de ses globules rouges.

L'augmentation du taux de l'hémoglobine est moins nette que celle des hématies. La valeur globulaire est toujours abaissée ; elle est en moyenne chez les rats polyglobuliques de 0,8-0,9 et lorsque le nombre des globules rouges est très élevé à 14, 15 millions, elle peut descendre à 0,6 et même 0,5. Les procédés de mesure (1), assez imprécis, dont nous nous servions empêchent de tenir pour absolument valables ces résultats. L'aspect des globules rouges sur les lames colorées vient pourtant confirmer cette relative hypochromie.

Modifications des propriétés tinctoriales et de la forme des hématies. — La polychromasie est en effet l'une des plus constantes des altérations hématiques dues au goudron. Elle est contemporaine de la polyglobulie. Dès le 20, le 25^e jour, on est, en examinant les lames colorées par le Giemsa, frappé par les modifications de la teinte des érythrocytes. Certains éléments sont normalement colorés ; quelques-uns sont même d'un rouge très foncé, mais bien plus nombreuses sont les hématies polychromasiques ; les unes sont rose-gris, d'autres franchement grises, d'autres enfin prennent une teinte bleuâtre ou violacée. Ces globules polychromasiques ont perdu leur aspect homogène ; leur cytoplasme tantôt apparaît finement granuleux, tantôt même est réduit à une couronne assez irrégulière laissant libre une zone claire au centre de la cellule. L'anisocytose est également remarquable ; des globules de taille très inégale voisinent ; les microcytes sont peu nombreux, mais on trouve en proportion à peu près égale les normocytes et les hématies de grande taille : macrocytes et mégaloctes.

La forme des globules est également altérée ; les uns ont conservé leurs contours normaux, d'autres, au contraire, ont des aspects bizarres en poires, en massues ou prennent un aspect épineux que l'on retrouve à l'état frais et qui nous a paru indépendant de tout artefact de préparation.

(1) Nous avons mesuré l'hémoglobine tantôt avec l'hémochromomètre de Malassez, tantôt par le procédé de Tallquist.

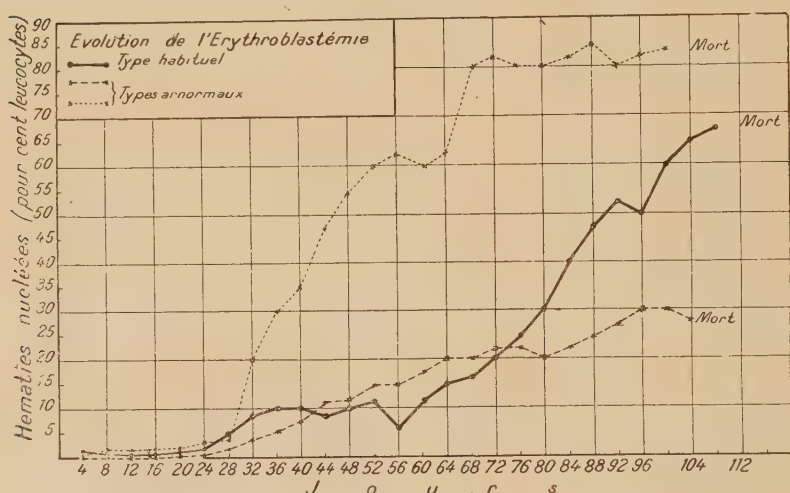
Sans doute, le sang des rats jeunes n'est pas absolument comparable à celui de l'homme adulte et il est possible d'y trouver de légères modifications de la couleur et de la forme des éléments rouges. Mais l'importance des altérations tinctoriales et morphologiques, leur apparition soudaine à l'époque où le nombre des globules rouges augmente, permettent de les rattacher formellement aux injections intra-médullaires de goudron. L'aspect de ces hématies irrégulièrement et faiblement colorées, inégales, altérées dans leur cytoplasme est autant celui de cellules malades que de cellules jeunes ; il est vraisemblable qu'il s'agit d'éléments rapidement formés et altérés pendant leur période de formation.

Erythroblastose. — A la polyglobulie, à la polychromasie s'associe fréquemment une importante érythroblastose. Le début de la poussée érythroblastique est difficile à saisir, car chez le rat les globules rouges nucléés existent constamment dans le sang à l'âge adulte ; cette érythroblastose physiologique du rat adulte est, à vrai dire, peu importante (JOLLY) ; il ne nous a pas paru qu'elle fût plus considérable chez les rats de 4 à 6 mois dont nous examinions le sang. Il est fréquent de ne compter que une ou deux hématies nucléées pour 100 leucocytes ; le chiffre le plus élevé décelé chez les rats témoins fut 3 hématies nucléées pour 100 leucocytes. Ces hématies ont le volume des hématies sans noyau et se présentent comme des normoblastes. La progression relativement lente de l'érythroblastose due au goudron, la présence éventuelle de quelques érythroblastos dans le sang normal expliquent la difficulté que l'on éprouve à fixer le début des phénomènes pathologiques.

Le plus souvent, l'érythroblastose est plus tardive que la polyglobulie ; elle est plus lente aussi dans sa progression. On la remarque vers le 25, 30^e jour en moyenne ; mais elle est discrète. Lentement la proportion des hématies nucléées augmente. Dans la majorité des cas, elle croît jusqu'au terme de la maladie. Plus rarement, elle cesse de croître quelques jours ou même quelques semaines avant ce terme pour rester stationnaire. Pendant la longue période d'augmentation la courbe ascendante

n'est pas régulière ; des oscillations parfois assez amples se dessinent. Rarement on retrouve des chiffres voisins à deux examens successifs.

Ce type évolutif est loin d'être constant. Il est des érythroblastoses à installation soudaine, des érythroblastoses régulièrement progressives, des érythroblastoses qui régressent après un acmé bref. Mais dans l'ensemble le début retardé et insidieux, la lenteur de l'augmentation, l'irrégularité opposent l'érythro-



Graphique 2.

blastose à la polyglobulie dont nous avons signalé le début brusque, la rapide augmentation, la relative régularité.

Le taux maximum de cette érythroblastose est assez variable d'un animal à l'autre. Trois groupes peuvent être distingués.

1° Chez 117 rats sur 354, soit 33 %, l'érythroblastose fut considérable, dépassant le taux de 20 érythroblastes pour 100 leucocytes.

Chez 13 rats on comptait plus de 50 érythroblastes pour 100 leucocytes :

Rat n° 5	112
Rat n° 123	85
Rat n° 87	83
Rat n° 288	67
Rat n° 289	59
Rat n° 85	58
Rat n° 17	57
Rat n° 51	55
Rat n° 101	52

2° Chez 109 rats, soit 30 %, l'érythroblastose était manifeste, mais relativement modérée, comprise entre 5 et 20 % leucocytes.

3° Chez 128 rats, l'érythroblastose était inférieure à 5 %. Dans ce troisième groupe, deux classes doivent être séparées :

- chez 56 rats, on vit apparaître une érythroblastose discrète de 3, 4 ou 5 % alors qu'auparavant, on ne comptait même pas 1 hématie nucléée pour 100 leucocytes ;
- chez 72 rats, on ne décelait pas plus d'érythroblastes qu'avant les injections de goudron.

Les hématies nucléées rencontrées en si grand nombre dans le sang des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron revêtent des formes variables. Les mégalo blastes (1) sont les plus nombreux ; ils sont volumineux, ronds, ou ovales ; leur protoplasme assez peu homogène est polychromatophile. Le noyau est remarquable par la diversité de ses aspects ; parfois il est petit, arrondi, foncé comme celui des normoblastes ; plus souvent il est grand, plus clair, non homogène ; tantôt alors le réseau de chromatine est nettement formé, tantôt il est peu net, tantôt des figures de mitoses s'observent ; tantôt enfin le noyau est en pycnose. Ce noyau est tantôt central et tantôt excentré, habituellement unique, il est parfois en bissac, bilobé ou même franchement séparé en deux segments inégaux ou égaux.

Un peu moins nombreux les normoblastes rappellent les normoblastes du rat sain par leur taille, le noyau vivement coloré, pycnotique, unique, arrondi ; ils s'en écartent par la teinte grisâtre, polychromasique de leur protoplasme. On rencontre aussi

(1) Nous prenons le terme de « mégalo blaste » dans le sens que lui donne M. JOLLY.

des débris nucléaires, des corps de JOLLY, des anneaux de CABOT.

Nous n'avons pas étudié systématiquement la réticulocytose. La numération des hématies granulo-filamenteuses n'a été faite que chez 62 rats. Il semble que les réticulocytes soient fréquemment augmentés au cours de l'évolution ; mais les chiffres trouvés ne sont pas très élevés, 10 à 30 pour 100 hématies et la réticulocytose ne paraît pas un phénomène aussi important que la polyglobulie ou l'érythroblastose.

EN RÉSUMÉ : *Les injections répétées de goudron dans la moelle osseuse du rat provoquent chez la majorité des animaux en expérience des altérations importantes du nombre, de l'aspect et de la qualité des globules rouges.*

La polyglobulie apparaît vers le 20, 25^e jour ; elle s'installe brusquement, atteint des taux très élevés, 13, 14 millions, puis reste stationnaire.

La polychromatophilie, l'anisocytose, la macrocytose sont la règle. L'érythroblastose apparaît un peu plus tard, du 25 au 30^e jour ; elle s'installe progressivement, le nombre des hématies nucléées tend parfois à égaler celui des leucocytes ; plus souvent reste entre 20 et 50 % du nombre des leucocytes. Les mégakaryoblastes sont plus nombreux que les normoblastes, l'érythroblastose croît jusqu'à la mort.

Les altérations hématiques ont une évolution subaiguë ou chronique et continuent d'évoluer longtemps après la cessation des injections intra-médullaires de goudron.

§ 3. — Altérations leucocytaires.

Moins fréquentes que les désordres érythrocytaires, les altérations leucocytaires consistent en une leucocytose souvent considérable accompagnée soit d'une polynucléose neutrophile, soit d'une leucoblastose et d'une myélocytose assez importante pour que le sang ait parfois un aspect leucémique.

Variations numériques. — On compte en moyenne 10.000 globules blancs par millimètre cube chez le rat blanc sain de

quatre à six mois. Ce nombre n'est pas fixe. Comme M. JOLLY l'a montré, l'augmentation progressive du nombre des leucocytes, observée dans les premiers temps de la vie chez certains animaux, se poursuit chez le rat jusqu'à six mois et parfois jusqu'à un an. Assez fréquemment le nombre des globules blancs n'est que de 5.000 à trois mois et atteint 11, 12, 13.000 à huit mois. En dehors de l'âge, les conditions physiologiques dans lesquelles se trouve l'animal sont capables de modifier notablement le nombre des leucocytes. Ces variations physiologiques sont moins soudaines et moins étendues chez le rat que chez d'autres rongeurs, la souris par exemple. A maintes reprises cependant nous avons vu, sans qu'intervienne un facteur extrinsèque, le nombre des leucocytes passer de 10.000 à 15.000, et même 20.000 globules blancs. Seules donc doivent être tenues pour pathologiques les leucocytoses stables et importantes dépassant 20.000 globules blancs par millimètre cube.

143 des 354 rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron (soit 40 %) ont présenté des leucocytoses stables et notables. Chez les 211 autres rats, les modifications du nombre des leucocytes ont été éphémères, discrètes ou même ont fait complètement défaut.

Leucocytoses stables et notables. — La leucocytose est plus tardive que l'érythrocytose. Elle apparaît dans la majorité des cas 45 à 50 jours après le début des injections ; chez 8 rats seulement, nous l'avons décelée avant le 35^e jour, chez 47 rats au contraire le nombre des globules blancs n'augmente qu'après le 60^e jour ; dans deux cas même cette augmentation ne commença que le 75^e et le 84^e jour.

Le taux maximum de cette leucocytose est variable d'un animal à l'autre. Grossièrement, trois classes peuvent être distinguées :

1. Chez 67 rats la leucocytose maxima varie de 20.000 à 50.000
2. Chez 62 rats la leucocytose maxima varie de 50.000 à 80.000
3. Chez 14 rats la leucocytose maxima dépasse 80.000

Les chiffres les plus élevés furent les suivants : 136.000, 125.000, 115.000, 114.000, 112.000, 101.000.

Il est difficile de réduire les modes évolutifs à un type assez constant pour servir d'exemple ; la forme la plus fréquente est une forme irrégulièrement progressive. L'augmentation initiale est assez importante, mais un palier survient ensuite et pendant plusieurs semaines les variations sont insignifiantes ou nulles. Puis, une nouvelle aggravation se produit suivie à son tour d'une période de stabilisation ou même d'une rémission qu'interrompt après un temps variable un nouvel accroissement. Il est habituel que les chiffres les plus élevés soient retrouvés aux stades ultimes de la maladie. Ce cours évolutif, nous le relevons chez 59 rats. Parmi les autres aspects de la courbe leucocytaire, il faut citer :

- les leucocytoses brusquement ascendantes puis à peu près stables dont l'évolution est assez comparable à celle de la polyglobulie ;
- les leucocytoses débutant très tardivement et rapidement progressives ;
- les leucocytoses à larges oscillations ;
- les leucocytoses régressives ;
- les leucocytoses tout à fait irrégulières échappant à toute systématisation.

Le graphique ci-joint met en évidence certains de ces types évolutifs.

Modifications négligeables. Absence de modifications du nombre des leucocytes. — Chez 211 rats, les variations du nombre des leucocytes ne s'écartèrent pas des limites physiologiques.

88 de ces animaux ne présentèrent aucune variation sensible ; le nombre des globules blancs resta chez eux compris entre 8.000 et 11.000.

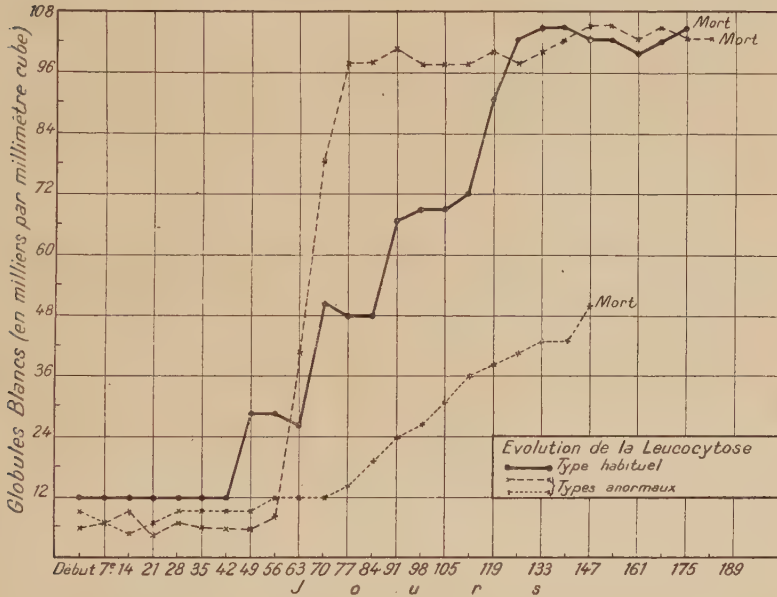
103 montrèrent des variations relativement nettes ; le nombre des globules blancs atteignant 15, 18 ou 20.000.

20 enfin présentèrent des modifications importantes mais peu durables. Les chiffres élevés, 30, 35.000 et même 42.000 dans un cas, trouvés à un ou deux examens, ne sont pas retrouvés aux examens suivants.

Notons à ce propos que les réactions leucocytaires immédiate-

ment consécutives à l'injection intra-médullaire de goudron sont très inconstantes et très irrégulières dans leur mode. Le plus souvent on observe dans les heures qui suivent le traumatisme une légère augmentation (12.000, 15.000 globules blancs). Fréquemment aucune modification numérique n'est constatée.

Chez aucun des 354 rats étudiés, nous n'avons observé la diminution du nombre des globules blancs. Le goudron ne produit



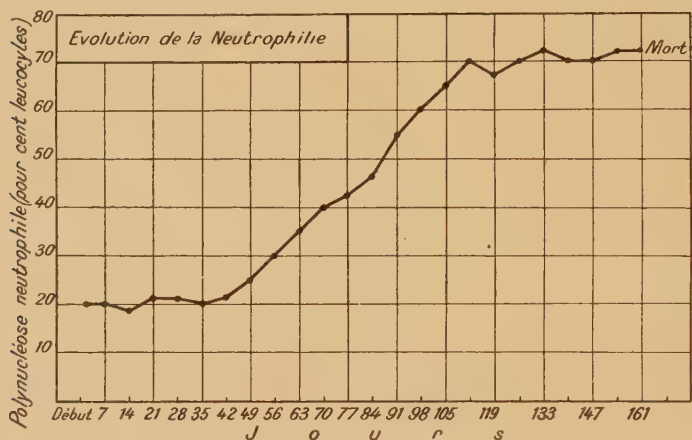
Graphique 3.

pas d'aleucie, ni même d'hypoleucie tout au moins par la voie et sous la forme que nous utilisons. C'est là un fait assez remarquable quand on évoque les redoutables aplasies provoquées par des corps voisins du goudron tel le benzol.

Modifications qualitatives. — Si le nombre des leucocytes est spontanément chez le rat sujet à de larges variations, la proportion des divers types de leucocytes est au contraire assez fixe d'un individu à l'autre et chez le même individu. Les lames sont monotones ; 75 à 80 % des globules blancs sont des éléments

mononucléés. Les polynucléaires neutrophiles représentent 1/5 environ du total des globules blancs. Les éosinophiles sont peu nombreux. On ne trouve pas de myélocytes, de leucoblastes dans le sang des rats normaux de 4 à 6 mois sinon de façon inconstante, fortuite et éphémère.

Nous avons observé chez les rats soumis aux injections intramédullaires de goudron, les troubles suivants : inversion de la formule leucocytaire, altérations des éléments normaux, apparition de formes anormales.



Graphique 4.

Inversion de la formule leucocytaire. — De ces désordres leucocytaires, l'inversion de la formule est le plus banal. La polynucléose neutrophile fut notée chez 240 animaux (soit 67 %). Tantôt la neutrophilie est transitoire et bientôt la mononucléose habituelle réapparaît ; ces cas (97 rats, soit 27 %) ne sauraient sans réserve être acceptés dans le cadre des modifications sanguines dues au goudron. Tantôt la neutrophilie est rapidement croissante et l'animal succombe. Une infection secondaire est vraisemblablement alors en cause. Le petit nombre de ces formes (8 cas, soit 2 %) amène à souligner derechef la rareté des infections secondaires chez les rats traités par le goudron. Tantôt, enfin, la neutrophilie est lentement progressive, puis stationnaire, durable, persistant pendant plusieurs semaines ou même plu-

sieurs mois. Il semble s'agir dans ces cas (135 rats, soit 38 %) d'un trouble leucocytaire subaigu ou chronique provoqué par le goudron.

Altérations morphologiques des leucocytes. — Les altérations de la forme, des globules blancs, de leur protoplasme, de leur noyau sont fréquentes. Nous les avons relevées chez plus de la moitié des animaux en expérience. Ces altérations cytologiques tantôt portent sur quelques-uns des éléments blancs seulement, tantôt sur la quasi totalité de ceux qu'il est donné d'étudier sur les lames. Elles sont d'autant plus importantes que la leucocytose est plus élevée, que la maladie évolue depuis plus longtemps. Elles sont parfois si considérables que les cellules sont à grand-peine reconnaissables. On rencontre sur les lames :

- des noyaux libres de leucocytes dégagés de tout protoplasma ;
- des mononucléaires vacuolisés à noyau pycnotique ;
- des polynucléaires neutrophiles réduits par fragmentation à l'état de pseudo-lymphocyte granuleux et difficiles à séparer d'un myélocyte ;
- des polynucléaires neutrophiles sans aucune granulation ;
- des polynucléaires multinucléés en assez grand nombre (cette déviation à droite de la formule d'Arneth est d'ailleurs peu fréquente) ;
- des cellules rectangulaires ou trapézoïdes limitées seulement en deux ou trois de leurs côtés et dont le protoplasma semble fuir par la brèche ouverte.

Ces altérations cellulaires — qui persistent, quelque correcte que s'efforce d'être la préparation — rendent malaisés l'établissement des leucogrammes et la reconnaissance des formes cellulaires inhabituelles.

Apparition dans le sang circulant de leucocytes anormaux. — Les cellules anormales apparaissant dans le sang sont les leucoblastes, les myélocytes.

LEUCOBLASTES. — Les leucoblastes sont remarquables par leur très grande taille ; ils sont souvent deux fois plus gros que

les leucocytes normaux avec lesquels ils voisinent. Selon l'aspect du noyau et du protoplasma, divers types peuvent être réalisés.

Assez fréquemment le noyau est énorme, arrondi ou ovalaire, il occupe la presque totalité de la cellule ; il est vésiculeux ; la chromatine y est ordinairement rassemblée en une, deux ou plusieurs masses rougeâtres ; plus rarement le noyau présente un réseau délicat formé de minces filaments. Parfois des noyaux montrent des figures de division indirecte.

Dans ces cas, le protoplasme est réduit à une mince auréole bleuâtre ; il peut même faire complètement défaut et la cellule est représentée par un énorme noyau clair peu colorable, contenant de très nombreuses zones claires, arrondies, vésiculeuses, de taille inégale.

Mais d'autres cellules ont leur noyau entouré d'une couronne cytoplasmique relativement large. Ce cytoplasme se caractérise habituellement par son affinité très nette pour les couleurs nucléaires et en particulier pour les bleus basiques dont il prend la teinte sans métachromasie. L'aspect est alors tout à fait identique à celui décrit par DOMINICI sous le nom de « myélocyte basophile ou orthobasophile », par M. NOËL FIESSINGER comme cellule indifférenciée dans la leucémie aiguë humaine.

L'affinité du protoplasma pour les couleurs basiques est d'ailleurs très variable. Voisinant avec ces cellules à cytoplasme bleuâtre, il n'est pas rare de trouver des éléments dont le cytoplasme est bleu ciel, bleu clair ou même tout à fait pâle, à peine teinté. La planche n° 1 montre les formes cellulaires les plus communément observées.

MYÉLOCYTES. — Les myélocytes ne sont pas toujours aisément différenciés des éléments précédents. Les granulations cytoplasmiques sont moins facilement colorables dans le granulocyte du rat que dans celui de l'homme. Il arrive qu'avec un noyau déjà bilobé, le protoplasme soit très pauvre en granulations. La présence de ces granulations neutrophiles reste le meilleur critère de reconnaissance de ces myélocytes. On peut s'aider aussi des caractères suivants : dimensions relativement modérées de la cellule, aspect réniforme du noyau, présence dans ce



Figure 1.

Image composée des divers éléments trouvés dans le sang des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron.

- 1 — 2 — 3 — 5 — Cellules indifférenciées (cellules souches, leucoblastes).
- 6 — Leucoblaste altéré.
- 4 — 7 — 8 — Promyélocytes.
- 9 — 10 — Polynucléaires.
- 11 — 12 — Moyens mononucléaires à protoplasme clair.
- 13 — 14 — 16 — Mégaloblastes.
- 15 — Normoblastes.

noyau d'un réticulum assez délicat et portant de petites masses de chromatine. On rencontre les divers aspects classiques de ces myélocytes neutrophiles : promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes.

Les myélocytes éosinophiles ou basophiles sont tout à fait exceptionnels.

Formes anormales difficilement classées. — Le diagnostic de ces cellules anormales est souvent très délicat. Il est difficile d'affirmer leur nature pathologique dans certains cas, de les distinguer des cellules anormales de la lignée rouge dans d'autres cas.

1^o Le très grand nombre des cellules mononucléées dans le sang du rat normal gêne considérablement la reconnaissance de ces cellules blastiques également mononucléées. Non seulement ces mononucléaires normaux sont nombreux, mais encore ils sont assez polymorphes. On rencontre, dans le sang de rats absolument sains, de grands mononucléaires à noyaux spongieux, à protoplasme bleu parfois assez foncé qui ne sont pas très différents de certains leucoblastes. Nous n'avons tenu compte que des cellules manifestement anormales ou pathologiques. Il est vraisemblable que les pourcentages ainsi obtenus sont inférieurs à la réalité, mais à procéder plus largement, on risque de grossières erreurs, et la limite, si l'on n'est pas exagérément strict, est très difficile à tracer entre les mononucléaires normaux et les cellules mononucléées peu différenciées.

2^o Certaines des cellules que nous avons classées et décrites sous le nom de leucoblastes appartiennent peut-être à la lignée érythrocytaire ; mais on ne saurait trouver de caractères distinctifs formels. Il est au surplus légitime de considérer que ces éléments sont très peu différenciés et capables d'évoluer vers des types cellulaires différents. Ils se rapprochent des formes décrites par l'école italienne comme hémocytoblastes.

Cette difficulté nosologique a été aussi rencontrée dans l'étude de la leucémie des poules ; la même cellule y a été décrite comme cellule lymphoïde par FURTH, comme érythrogonie par les autres auteurs. WALLBACH, MM. OBERLING et GUÉRIN ont récemment insisté sur la difficulté de cette distinction ; les dé-

tails nucléaires sur lesquels on tente de se fonder ne permettent que d'assez fragiles discriminations. Le plus souvent la nomenclature d'une cellule s'appuie sur l'aspect des cellules mieux caractérisées avec lesquels elle voisine.

3° Un problème du même ordre est posé par le diagnostic différentiel des myéloblastes et des lymphoblastes. Là encore on se fonde soit sur des finesses histologiques, soit sur le milieu cellulaire au sein duquel on découvre la cellule en discussion. Comme MM. LAUBRY et MARCHAL, et P. CHEVALLIER l'ont montré, on ne saurait classer proprement une cellule pour le seul motif qu'elle voisine avec telle ou telle autre. Nous n'avons malheureusement pas pu pratiquer les réactions des oxydases seules capables de permettre une différenciation objective (FIESSINGER). Nous nous sommes contentés d'étiqueter cellules souches, cellules leucoblastiques, cellules indifférenciées ces grandes cellules anormales sans chercher à pousser plus loin le diagnostic cytologique.

4° Au surplus la vanité d'un tel effort nous a paru soulignée par le polymorphisme de l'aspect de ces cellules anormales. A côté de celles que nous avons décrites, il en est qui conservent certains des caractères blastiques, tout en ayant paradoxalement acquis certains caractères des cellules normales du sang circulant. On rencontre, ainsi des cellules dont le cytoplasme est celui, différencié, d'un granulocyte, mais dont le noyau est resté globuleux comme celui d'un leucoblaste. Parfois le noyau est multilobé mais on trouve dans le résidu du cytoplasme des enclaves basophiles, résidu du cytoplasme basophile originel.

Compte tenu de ces réserves, on peut résumer ainsi les 57 cas où s'observent des leucoblastoses ou des myélocytoses notables :

Leucoblastose modérée (2 à 10 %) avec myélocytose modérée (2 à 10 %)	16 cas
Leucoblastose modérée avec myélocytose importante (10 à 30 %)	5 cas
Leucoblastose importante (10 à 35 %) avec myélocytose modérée	18 cas
Leucoblastose modérée sans myélocytose	10 cas
Leucoblastose importante sans myélocytose	8 cas

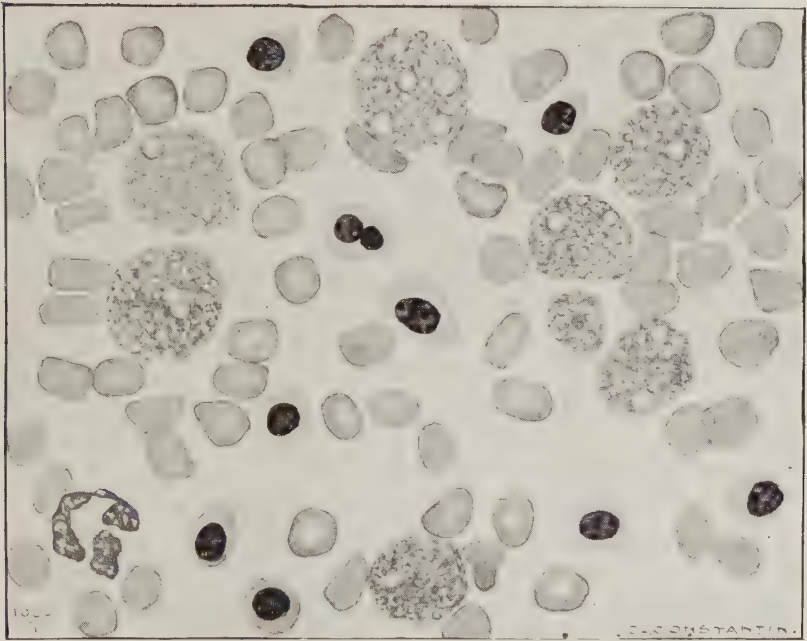


FIG. 2. — *Sang du rat 114.*

Ce dessin reproduit une partie de la préparation particulièrement riche en cellules leucoblastiques et en hématies nucléées.

La leucoblastose est plus fréquemment rencontrée que la myélocytose.

L'un et l'autre trouble, isolés ou associés, ont le plus souvent une évolution lentement progressive. Dans 3 de ces 57 cas, pourtant une leucoblastose importante rétrocéda après 4 mois, 4 mois 1/2 et 6 mois d'évolution et l'animal guérit.

Evolution comparée des altérations qualitatives et quantitatives des globules blancs. — Les altérations qualitatives et quantitatives des leucocytes tantôt sont concordantes, tantôt évoluent indépendamment l'une de l'autre.

I. *Leucocytoses concordant avec des altérations qualitatives.* — Trois formes différentes s'observent :

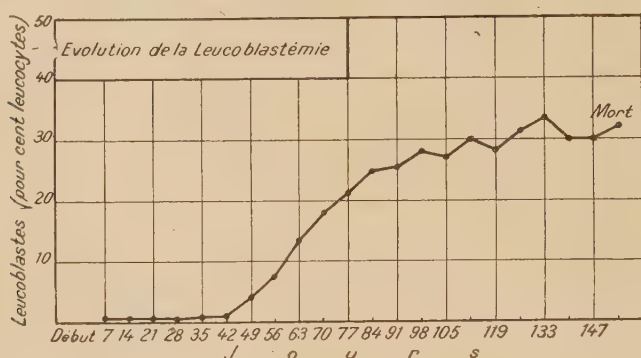
a) Dans un assez grand nombre de cas, la leucocytose va de pair avec une polynucléose neutrophile. Le plus souvent l'augmentation du nombre des leucocytes est contemporaine de l'inversion du leucogramme ; parfois la polynucléose est constatée avant la leucocytose, plus rarement la polynucléose est retardée par rapport à la leucocytose. Leucocytose et polynucléose suivent dans cette forme un cours assez identique. Tout au moins l'allure générale des deux courbes est-elle comparable. L'irrégularité de la leucocytose ne permet pas en effet de parfaite superposition. Habituellement la polynucléose suit une marche lentement croissante, progressivement ou par paliers puis se stabilise. On la voit ainsi monter de 20 ou 25 %, chiffre normal jusqu'à 60, 70, 75 %.

Tantôt polynucléose et leucocytose vont de pair jusqu'à la fin de l'évolution ; tantôt on voit à la fin de l'évolution apparaître dans le sang des cellules anormales.

b) La leucocytose avec polynucléose et passage dans le sang de cellules anormales est moins communément observée. Le plus souvent en pareil cas, la polynucléose précède la myélocytose et la leucoblastose ; mais tantôt c'est après une longue période de polynucléose qu'apparaît la leucoblastose ; tantôt on voit rapidement des myélocytes, des leucoblastes sur les lames.

c) Parfois enfin la leucocytose s'accompagne de leucoblastose sans qu'on note de polynucléose.

Il n'est pas de rapport direct entre l'importance de la leucocytose et celle de la myélémie. Les leucocytoses modérées tantôt s'accompagnent de polynucléose pure, tantôt de polynucléose avec myélémie, tantôt de leucoblastose seule. Cependant les très fortes leucocytoses, celles où le nombre des globules blancs dépasse 100.000 s'associent en règle à une leucoblastose. C'est en ces cas que les leucoblastes sont les plus nombreux et qu'on voit leur taux atteindre 15, 20, 25, 30 %.



Graphique 5.

II. *Indépendance de la leucocytose et des altérations qualitatives.* — Il est très rare de voir se développer une leucocytose sans que se modifient les caractères de la formulé leucocytaire.

En revanche nous avons à plusieurs reprises constaté des modifications qualitatives des leucocytes alors que leur total restait normal.

Chez 8 rats la polynucléose existait sans que le nombre des leucocytes fût augmenté.

Chez 4 rats, on comptait de 2 à 10 % de leucoblastes, alors que le nombre des globules blancs était normal.

Plus fréquentes que ces formes particulières sont les cas où cette discordance n'est notée que lors des stades initiaux de l'évolution ; ultérieurement le nombre des globules blancs augmente et l'évolution des deux sortes de troubles est concordante.

Fréquence et évolution comparées des altérations leucocytaires et érythrocytaires. — Beaucoup moins fréquentes que la polyglobulie et l'érythroblastose, les modifications leucocytaires sont au surplus rarement isolées. 127 d'entre les 159 rats chez qui furent notées des modifications leucocytaires, présentaient aussi des troubles érythrocytaires. La polyglobulie et l'érythroblastose, en pareil cas, précèdent presque toujours la leucocytose et la leucoblastose (124 cas) ; dans deux cas seulement les globules rouges et les globules blancs augmentèrent parallèlement ; dans un cas, la leucocytose apparut 8 jours avant la polyglobulie. L'écart qui, dans les cas habituels, sépare la polyglobulie de la leucocytose est en moyenne de 20 à 25 jours ; il est parfois plus bref (5 jours, 10 jours), quelquefois long (35, 40, 45 jours dans deux cas). L'apparition de la leucocytose ne semble pas modifier l'évolution de la polyglobulie ; le plus souvent le développement des deux syndromes est indépendant et la polyglobulie souvent est stationnaire alors que la leucocytose croît lentement. Parfois pourtant l'accroissement est parallèle. Dans les cas rares où l'évolution se fait vers la guérison, les désordres leucocytaires persistent plus longtemps que les troubles érythrocytaires.

32 rats présentèrent des modifications leucocytaires alors que la formule rouge restait normale.

Chez 23 d'entre eux les modifications leucocytaires consistaient en leucocytose et polynucléose neutrophile.

Mais chez les 9 autres se développèrent une leucoblastose et une myélocytose importantes ; le nombre des globules rouges ne fut ni augmenté, ni abaissé. La réaction érythroblastique fit défaut ou resta très légère ne dépassant pas 1 ou 2 hématies nucléées pour 100 leucocytes.

EN RÉSUMÉ, *d'importants désordres leucocytaires s'observent chez un tiers environ des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron. Moins fréquentes et plus tardives que les altérations des globules rouges auxquelles elles sont le plus souvent associées, les altérations des globules blancs apparaissent du 40 au 45^e jour.*

La leucocytose dont les types évolutifs sont multiples, est le plus

souvent irrégulièrement progressive. Elle peut atteindre des taux élevés et dépasser 80 et même 100.000 globules blancs. Tantôt cette leucocytose s'accompagne d'une polynucléose neutrophile, elle-même progressive, tantôt elle s'accompagne d'une leucoblastose et d'une myélocytose parfois assez importantes pour que le sang ait un aspect leucémique.

Comme les modifications des éléments rouges, ces désordres leucocytaires sont durables et persistent longtemps après l'arrêt des injections de goudron.

§ 4. — Plaquettes sanguines.

Les injections intra-médullaires de goudron ne nous ont pas paru modifier de façon sensible le comportement des plaquettes sanguines. La polyglobulie, la leucocytose ne s'accompagnent pas de thrombocytose. Le nombre relativement élevé des plaquettes chez le rat (600.000 à 1.000.000 par mm³) reste stable, ou subit des oscillations d'amplitude restreinte pendant que se développent les perturbations érythrocytaires et leucocytaires. Dans trois cas seulement nous avons vu une polyglobulie importante s'accompagner d'une augmentation notable des plaquettes dont le nombre atteignit respectivement 1.600.000, 1.800.000, 1.900.000 et se maintint plusieurs semaines à ces niveaux élevés. Il s'agissait dans ces trois cas de polyglobulie très considérable, dépassant 14.000.000. Dans aucun cas, le nombre des thrombocytes ne s'est trouvé sensiblement abaissé.

La morphologie des plaquettes visibles sur les lames colorées ne nous a pas semblé altérée chez les animaux en expérience.

§ 5. — Coagulation.

Les injections intra-médullaires de goudron ne troublent pas la coagulation. Chez aucun des 354 animaux mis en expérience ne sont survenues d'hémorragies spontanées et l'autopsie ne nous a jamais montré d'hémorragie viscérale. Le temps de coagulation, étudié sur le sang prélevé dans le sinus caverneux n'est pas prolongé ; le temps de saignement reste bref comme

chez le rat normal ; cette courte durée du saignement est même un obstacle aux prélèvements hématologiques chez les rats en expérience.

EN RÉSUMÉ, *les injections intra-médullaires de goudron n'altèrent ni les plaquettes, ni la coagulation, n'augmentent pas la tendance à saigner chez les rats qui y sont soumis.*

CHAPITRE III

Manifestations cliniques.

La maladie provoquée par le goudron est d'abord purement latente. Seul l'examen hématologique la décèle lors de ses stades initiaux. Mais ultérieurement l'état des rats s'altère de façon telle que la simple inspection permet de distinguer les animaux malades de ceux qui restent indemnes.

L'intervalle qui sépare le début des troubles généraux du début des troubles hématiques est assez variable ; on peut en moyenne l'évaluer à 25, 30 jours ; parfois il est beaucoup plus bref ; à peine a-t-on perçu les premières modifications sanguines que l'on voit le rat se cachectiser ; parfois au contraire l'animal reste floride pendant deux ou trois mois après le début réel de la maladie.

Les *troubles généraux*, les modifications de l'aspect, de la vivacité, du poids, sont les plus importants de ces troubles cliniques, les seuls le plus souvent à se manifester avec évidence.

Les rats perdent leur vivacité. Ils semblent frileux ; on les trouve blottis dans le fond de la cage les uns contre les autres. Ils se laissent manier sans se débattre lorsqu'on les saisit pour les examiner ou pour prélever leur sang. Une fois attachés sur le plateau à expérience, ils ne cherchent nullement à échapper à leurs liens. Vient-on à les libérer, souvent ils n'ébauchent pas la moindre tentative d'évasion. S'ils courent, leur course est loin d'avoir la vitesse, l'agilité habituelle au rat et vite ils sont épuisés.

Le poil a perdu son brillant. Il est terne, facilement et fréquem-

ment hérissé. Les muqueuses cependant ne sont pas décolorées et gardent la teinte rosée qui leur est coutumière.

Avec l'asthénie, l'amaigrissement est le trouble objectif le plus net. Dans un premier temps, le poids n'augmente pas ; puis il décroît ; les masses musculaires fondent ; la peau garde le pli. Le contraste est alors frappant entre l'aspect prospère et floride des rats sains de même portée et l'allure efflanquée, rabougrie en quelque sorte des rats soumis aux injections intramédullaires de goudron.

L'appétit n'est que plus tardivement altéré. Pendant longtemps les animaux se nourrissent normalement. L'anorexie ne survient qu'aux stades ultimes de la maladie.

L'apyrexie est habituelle. Tout au moins n'avons-nous pas décelé de modifications thermiques dans les cas où nous avons mesuré la température des animaux en expérience.

Ces troubles généraux ont une évolution très lentement progressive. Ils surviennent dans l'ordre même où nous venons de les décrire. La perte de la vivacité, l'asthénie sont les premières apparues. Puis on remarque l'arrêt du développement, de l'amaigrissement normal du rat, dans un dernier stade enfin, l'amaigrissement notable, l'anorexie. L'aspect cachectique signalé plus haut n'est donc réalisé qu'assez tardivement ; il n'annonce pas toujours l'imminence de la mort et, réduit à un état misérable, le rat peut encore survivre plusieurs semaines.

Les organes sanguiformateurs sont très rarement modifiés de façon apparente. Les ganglions ne sont jamais hypertrophiés. Il est le plus souvent impossible de palper la rate, en raison de sa situation très postérieure. Seules les splénomégalias très considérables sont accessibles à l'examen clinique. Chez 4 rats nous avons du vivant de l'animal, pensé palper la rate ; deux fois l'autopsie montra une importante hypertrophie de l'organe ; mais dans deux autres cas il apparut après ouverture de l'abdomen que le lobe gauche du foie très développé vers la gauche avait induit en erreur.

Le foie ne paraît pas modifié cliniquement.

Le squelette est le plus souvent normal ; le palper révèle pourtant parfois des tuméfactions de la diaphyse fémorale au voisinage des points d'injection du goudron. Ces tuméfactions

dures, manifestement osseuses correspondent le plus souvent aux cals hypertrophiques des fractures dont la trépanation osseuse est rarement — mais non exceptionnellement — responsable. Elles ne sont pas toujours en rapport avec un foyer de fracture. Dans huit cas, l'os n'avait pas été brisé et l'on palpaît à l'union de la diaphyse et de l'épiphyse fémorale une tuméfaction de la taille d'un noyau de cerise. Nous reviendrons lors de l'étude anatomique sur les caractères de ces tuméfactions.

Les divers viscères semblent normaux. On ne note pas de troubles respiratoires, pas de troubles cardiaques apparents. Notre collègue, P. HALBRON, a bien voulu examiner le fond d'œil de quelques rats polyglobuliques. Il a noté trois fois sur cinq la rougeur du fond d'œil et la dilatation des vaisseaux ; mais le petit nombre des animaux examinés, certaines difficultés techniques ne permettent pas de tenir compte absolument de ces altérations. On remarque cependant qu'elles ne sont pas sans rappeler celles observées chez les hommes atteints de maladie de Vaquez.

EN RÉSUMÉ, *les manifestations cliniques de la maladie provoquée par les injections intra-médullaires de goudron sont tardives. L'asthénie, l'amaigrissement sont souvent seuls évidents. Les adénomégalias, la splénomégalie font en règle défaut.*

Nous excluons volontairement de ce chapitre deux phénomènes importants qui méritent un développement particulier ; nous envisagerons plus loin dans un chapitre spécial :

- l'étude des tumeurs cutanées survenant à distance du point d'injection ;
- l'étude de la stérilité des élevages soumis aux injections intra-médullaires de goudron.

Evolution générale. — Les divers troubles hématiques et cliniques provoqués par le goudron ont quelques caractères évolutifs communs qu'il est possible maintenant de souligner.

Ils apparaissent tardivement, plusieurs semaines au minimum après le début des injections de goudron.

Ils continuent, une fois déclenchés, alors même qu'on suspend les injections de goudron.

Ils évoluent sur un mode relativement lent, subaigu ou chronique. La maladie dure le plus souvent plusieurs semaines, parfois plusieurs mois, et cette évolution apparaît remarquablement longue si on la compare à la brièveté relative de la vie du rat. Rarement la marche de la maladie est aiguë ou même suraiguë.

La mort est le terme habituel de ces accidents. La guérison n'est pas absolument exceptionnelle. Nous reviendrons sur la description de ces diverses formes évolutives.

CHAPITRE IV

Lésions viscérales.

§ 1. — Lésions médullaires.

Les lésions médullaires sont remarquables par leur fréquence, par leur aspect, et surtout par leur extension systématique à toute la moelle osseuse.

Technique. — Nous avons chez tous les animaux mis en expérience examiné systématiquement :

- 1° la moelle humérale, au niveau de laquelle n'étaient pas pratiquées d'injections de goudron ;
- 2° la moelle fémorale qui recevait le goudron.

Conjointement ont été employées la méthode des empreintes sur lames et la méthode des coupes. Les empreintes ont été faites en touchant doucement la lame porte-objet avec un fragment de moelle que l'on a facilement énucléé après avoir fendu l'os dans toute sa longueur ; aussitôt l'empreinte faite, on fait agir le fixateur.

Pour les coupes, plutôt que de fixer les petits fragments de moelle ainsi énucléés, nous avons décalcifié en bloc la diaphyse à étudier ; les coupes transversales ou longitudinales sont plus sûrement orientées sur l'os entier que sur le cylindre de moelle qu'on aura fixé isolément.

A maintes reprises nous avons comparé la moelle des rats soumis aux injections de goudron et celle des rats témoins de même âge. Cette étude comparative est indispensable ; chez

le rat le canal des os longs renferme une moelle rouge active pendant presque toute la vie. Il importe de discuter les aspects observés après injection de goudron avant de les considérer comme pathologiques.

Aspect macroscopique. — La moelle des rats soumis aux injections de goudron, se présente sous trois aspects :

- tantôt c'est une pulpe rouge foncée, fluide ;
- tantôt elle est écarlate, compacte rouge vif ;
- tantôt enfin elle est gris violacé, friable.

Le premier de ces aspects est celui de la moelle du rat normal. Nous l'avons relevé 145 fois. Le second a été noté 137 fois. Il est moins banal. On le rencontre plus rarement chez le rat sain, surtout si l'on ne tient compte que de la couleur constatée aussitôt ouverte la diaphyse. Le troisième de ces aspects, noté dans 72 cas est franchement anormal. Il rappelle celui des moelles de leucémies humaines. Nous ne l'avons pas rencontré chez les rats témoins.

Histo-pathologie. — L'étude histo-pathologique met en évidence deux ordres d'altérations : 1^o la prédominance de certaines formes cellulaires ; 2^o l'extrême richesse cellulaire de la moelle.

Les lésions sont étendues à tout le système médullaire. L'aspect de la moelle humérale au contact de laquelle le goudron n'a jamais été porté est toujours le même que celui de la moelle fémorale, au contact de laquelle le goudron a été introduit.

Prédominance de certaines formes cellulaires. — La moelle rouge du rat normal contient des éléments très disparates appartenant aux diverses lignées sanguines ; son aspect est bigarré ; les myélocytes, les métamyélocytes, les polynucléaires y sont nombreux. Toute différente est le plus souvent l'image de la moelle des rats soumis aux injections de goudron ; on y voit le plus souvent prédominer une forme cellulaire ou tout au moins des formes cellulaires voisines.

Deux images sont fréquentes, l'image érythroblastique, et l'image hémocytoblastique ou leucoblastique.

Dans le premier cas, la coupe ou l'empreinte ne montrent

guère que des hématies nucléées. Elles se présentent sous les formes les plus diverses. Tantôt les mégalo blastes et les normoblastes sont en nombre à peu près égal, tantôt les mégalo blastes l'emportent nettement sur les normoblastes.

On trouve toutes les formes intermédiaires qui unissent manifestement les mégalo blastes aux normoblastes. Ces hématies nucléées aux différents stades de leur évolution se multiplient par division indirecte et l'on voit dans de nombreuses cellules des figures de mitose. Certaines des hématies nucléées paraissent altérées, malades, soit que leur protoplasma soit effiloché, irrégulier avec un noyau sphérique et colorable, soit qu'au sein d'un protoplasma manifestement très évolué, le noyau apparaisse petit et pycnotique.

Tantôt on ne trouve sur les lames que ces hématies nucléées proprement dites, tantôt on trouve quelques formes rattachant les mégalo blastes à une cellule indifférenciée dépourvue d'hémoglobine, du type hémocyto blastique. En tout cas ces formes hémocyto blastiques sont peu nombreuses et, fait remarquable, on ne retrouve malgré une recherche attentive ni myélocytes, ni polynucléaires.

Les hématies banales sont assez nombreuses, moins toutefois que les érythro blastes. L'aspect de ces lames érythro blastiques est assez particulier. On ne les retrouve pas chez le rat normal. Nous l'avons noté chez 147, soit 41 % des rats mis en expérience.

L'image leucoblastique ou hémocyto blastique est à peu près aussi fréquente ; nous l'avons observée chez 142 rats soit 40 %. La cellule prédominante est alors la cellule souche à volumineux noyau et à protoplasma pâle et réduit dont nous avons donné les caractères à propos de la description hématologique. A côté d'elle on trouve quelques myélocytes orthobasophiles. Les hématies nucléées tantôt sont peu nombreuses, tantôt sont trouvées en abondance et l'on pourrait se servir de leur absence ou de leur présence pour individualiser deux aspects différents de ces images à prédominance hémocyto blastiques. Ici encore on ne trouve pas de myélocytes neutrophiles, pas de métamyélocytes, pas d'éosinophiles et, même par l'examen le plus soigneux, pas de polynucléaires neutrophiles.

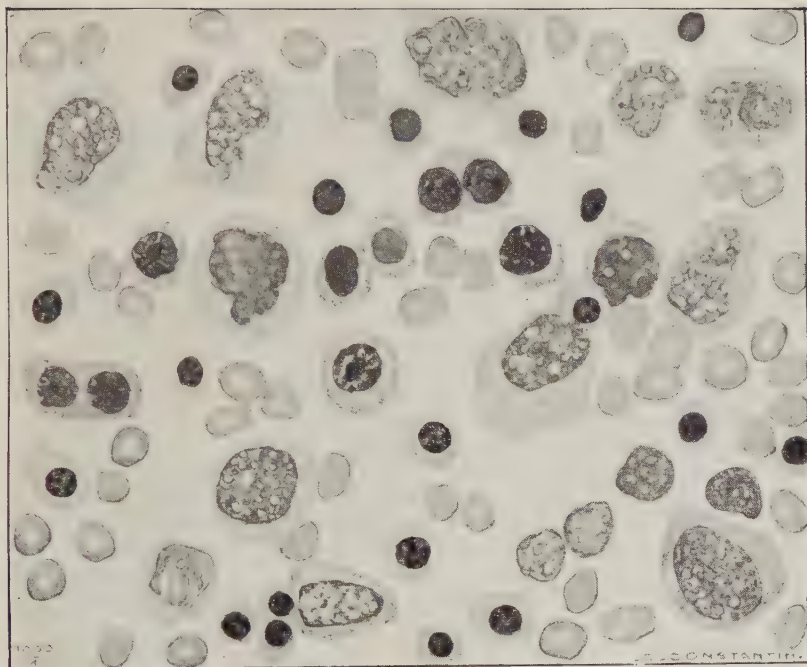


FIG. 3. — *Moelle humérale du rat 25.*

Les éléments hémocytoblastiques, leucoblastiques sont nombreux et divers ; certains d'entre eux paraissent nettement altérés. On remarque aussi des mégalo blastes, des normoblastes.

A côté de ces deux images qui peuvent mêler leurs traits, une troisième image polymorphe rappelle l'aspect habituel de la moelle ; on y trouve voisinant, des cellules souches (en petit nombre), des myélocytes de types divers, des hématies nucléées, des hématies ; les polynucléaires y sont tantôt rares (et cette rareté mérite d'être soulignée) et tantôt nombreux. Cet aspect a été noté chez 65 animaux.

Extrême richesse cellulaire de la moelle. — Les moelles des rats soumis aux injections de goudron sont extrêmement hyperplasiques. On ne saurait tenir compte des seules empreintes pour apprécier par comparaison cette hyperplasie ; mais sur les coupes faites dans les mêmes conditions chez le rat soumis au goudron et chez le rat témoin, elle apparaît avec évidence. Chez le rat normal, les formes cellulaires laissent entre elles quelque intervalle, les vésicules adipeuses sont souvent assez nombreuses, la structure réticulée de la moelle est assez fréquemment apparente. Au contraire chez le rat soumis aux injections intramédullaires de goudron, les cellules sont si nombreuses qu'elles s'enchevêtrent, se recouvrent. La préparation n'est plus formée que par ces cellules. On ne voit point de vésicules adipeuses, pas de clarté séparant les cellules. La structure conjonctive de la moelle n'est pas visible. Cette hypertrophie cellulaire intense est si particulière aux rats ayant reçu du goudron qu'on ne saurait, semble-t-il, invoquer une faute de technique pour l'expliquer. Elle gêne parfois l'interprétation des formes cellulaires que l'on étudie plus commodément sur les simples empreintes.

Rapports des lésions médullaires et des lésions sanguines. Fréquence relative. — La concordance est en général assez nette entre les lésions médullaires et les lésions sanguines.

Chez 243 rats, soit 68 %, on trouve à la fois des lésions médullaires et des lésions sanguines.

Chez 54 rats, soit 13 % existent seuls des désordres sanguins. La moelle a l'aspect polymorphe et modérément hyperplasique habituel chez le rat. Dans ce groupe rentrent sans doute plusieurs classes :

1° certains rats ont présenté des lésions sanguines, mais celles-

- ci sont guéries ou en voie de guérison et la moelle a repris un aspect normal ;
- 2° chez d'autres rats l'aspect de la moelle à peine différent de celui du rat normal a peut-être néanmoins une signification pathologique ; nous avons dit la difficulté d'interprétation de ces faits.
- 3° enfin, il est possible que certaines réactions sanguines soient fortuites, indépendantes du trouble médullaire. Tel est le cas de certaines leucocytoses, de certaines neutrophilies.

Chez 45 rats enfin, soit 12 %, des lésions médullaires existaient sans que le sang parût altéré. Il s'agit là d'une forme clinique particulière de la maladie provoquée par le goudron, d'une sorte de myélopathie aleucémique.

Ainsi, à des lésions sanguines correspondent le plus souvent des altérations médullaires. Mais dans leur nature, les deux ordres de lésions correspondent moins étroitement que dans leur existence même.

Aux polyglobulies isolées correspondent :

- le plus souvent une image médullaire érythroblastique ;
- mais aussi parfois une image hémocytoblastique, leucoblastique ;
- ou une image hyperplasique banale.

Aux polyglobulies avec leucocytoses correspondent :

- le plus souvent une image hémocytoblastique ;
- rarement une image érythroblastique ou hyperplasique banale.

Aux leucocytoses avec leucoblastoses et myélocytoses correspondent :

- soit une image leucoblastique ;
- soit une image polymorphe banale.

Cette comparaison est loin d'ailleurs d'être absolument rigoureuse. En fait, on confronte une seule image médullaire étudiée à la mort de l'animal et par conséquent tardivement, au syndrome hématologique que forme le groupement de divers troubles

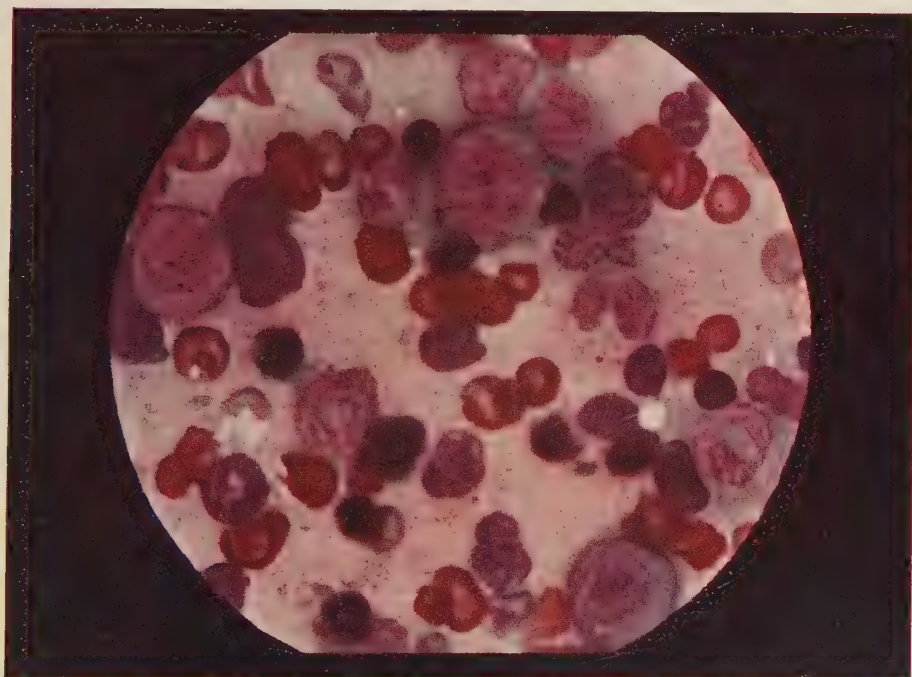
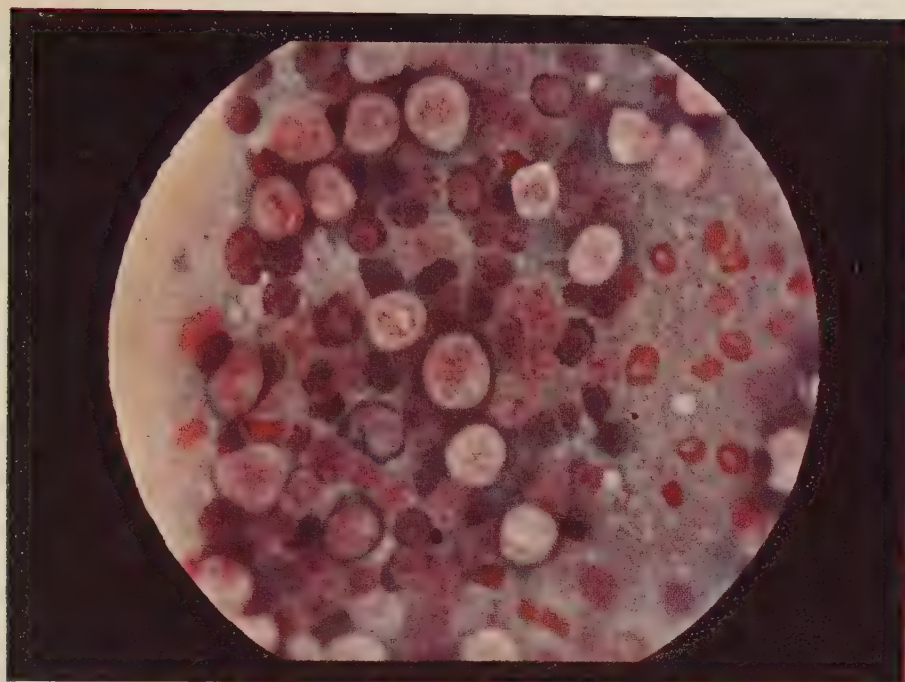


Figure 4.

Moelle humérale du rat n° 2.

On remarque la richesse de la lame en éléments cellulaires, l'abondance des cellules leucoblastiques aisément reconnues à leurs grandes dimensions.

décélés aux divers stades de l'évolution. Il n'est pas surprenant dans ces conditions de ne pas toujours trouver dans la moelle le reflet du sang. Nous avons vu les désordres leucocytaires survenir beaucoup plus tardivement que les désordres érythrocytaires. La fréquence relativement grande des images médullaires leucoblastiques résulte vraisemblablement du moment tardif de l'examen de la moelle.

Histogénèse. — Il était donc important d'étudier plus précocement les altérations de la moelle. Nous avons d'abord pensé que des ponctions médullaires faites du vivant même de l'animal nous renseigneraient utilement sur les stades initiaux des lésions médullaires. En fait la ponction est souvent malaisée, le tissu médullaire assez peu fluide du rat se laisse difficilement aspirer. On ne peut avec le produit de ponction ne faire que des frottis et M. JOLLY a bien montré les erreurs auxquelles exposait l'examen des seuls étalements.

Il nous a paru plus sûr de sacrifier successivement et à intervalles réguliers, des rats soumis également aux injections de goudron, et de fixer correctement leur moelle humérale et leur moelle fémorale.

L'existence, dans chaque série, d'animaux ne réagissant pas au goudron n'est pas sans troubler l'interprétation des résultats ; ceux-ci demeurent cependant valables dans leur ensemble.

Ils ont été très analogues dans les trois séries étudiées de ce point de vue. L'enquête histogénétique ainsi menée précise assez nettement les rapports chronologiques des lésions médullaires et des lésions sanguines ; elle ne permet guère d'approfondir le mode de développement des cellules médullaires néoformées.

Les altérations médullaires comme les lésions sanguines sont séparées par un intervalle libre du début des injections de goudron. La moelle des rats sacrifiés le 3^e, le 6^e et le 9^e jour ne présente pas d'altérations. Le 12^e jour existent parfois déjà des altérations ; le 15^e jour, la moelle dans la majorité des cas est franchement pathologique. Ces altérations médullaires continuent d'évoluer longtemps après l'arrêt des injections de goudron.

Pour n'être pas immédiates, ces lésions sont cependant nette-

ment plus précoces que les troubles sanguins. Lorsqu'on tente de fixer l'ordre d'apparition des divers désordres médullaires et sanguins, on obtient la chronologie suivante :

- vers le 15^e jour, érythroblastose médullaire ;
- vers le 20^e jour, polyglobulie sanguine ;
- vers le 25^e jour, érythroblastose sanguine ;
- vers le 25^e jour, aussi, leucoblastose médullaire ;
- vers le 40^e jour, leucocytose sanguine ;
- vers le 45^e jour, leucoblastose sanguine.

Cette précession — assez logique étant donné le mode d'introduction du goudron — des lésions médullaires sur les lésions sanguines, mérite qu'on s'y arrête. Elle confirme la notion de crypto-leucémie sur laquelle M.-P. Emile WEIL a attiré l'attention et selon laquelle la plupart des leucémies passeraient à leur début par un stade latent, la maladie restant cantonnée aux organes hématopoïétiques. A l'appui de cette conception, d'assez nombreux faits cliniques ont été apportés ; mais les arguments expérimentaux faisaient jusqu'ici défaut et M. J. BOUSSER signalait cette carence dans un travail récent.

Cette étude comparée des lésions médullaires et des lésions sanguines montre bien l'analogie complète des cellules trouvées dans la moelle et dans le sang. Cette analogie dans le cours des états leucémiques est si notoire qu'elle ne mériterait pas d'être soulignée, si certains auteurs tels MILMAN ne s'étaient récemment refusé à l'admettre ; à la lumière de travaux portant précisément sur le rat, MILMAN pense pouvoir conclure à l'origine extra-médullaire constante des hématies, à l'indépendance complète de la moelle et du sang. Nos expériences confirment en tous points les données classiques. Les images du sang et de la moelle sont parfois si comparables qu'on pourrait — la lame n'étant pas étiquetée — hésiter sur le diagnostic d'organe. Ces cas même mis à part, les cellules trouvées dans les deux tissus sont tout à fait les mêmes. En particulier on trouve dans le sang et dans la moelle les mêmes normoblastes, les mêmes mégakaryoblastes, les mêmes hémocytoblastes.

Nous n'avons pu pousser plus avant cette recherche histogénétique. Nous avons cherché à préciser les rapports génétiques

des cellules entre elles. Nous n'avons obtenu que des réponses contradictoires et dont il ne nous paraît pas possible de faire état. L'interprétation est rendue très délicate par le grand nombre des formes cellulaires altérées et dont la filiation ne peut guère être établie. La moelle et le sang sont malades ; il est difficile d'assimiler à l'évolution génétique normale, ces altérations pathologiques. Nous n'avons pu à notre grand regret étudier ces moelles hyperplasiques par la méthode des cultures de tissus. Sans doute les cultures de ces moelles en activité désordonnée auraient-elles largement éclairé ce problème de l'origine des formes cellulaires.

L'extrême rapidité de la résorption du goudron est un fait très remarquable que ces examens répétés de la moelle osseuse mettent clairement en évidence. Dès le lendemain de son introduction (parfois même quelques heures après) il a disparu et l'on n'en trouve plus trace macroscopique non plus que microscopique. Peut-être des examens histo-chimiques permettraient-ils de le déceler au sein de certaines cellules médullaires. Cette rapide résorption est cependant très particulière ; elle s'oppose à la longue persistance du goudron au sein des muscles de la cuisse où parfois il a été injecté par erreur ; elle s'oppose à sa persistance dans les cavités médullaires des animaux, tels le chien, chez lesquels l'injection intra-tibiale de goudron ne détermine pas de troubles myélo-hématiques, à la persistance du goudron dans la cavité médullaire chez quelques rats qui ne réagissent pas au goudron.

EN RÉSUMÉ : *Les lésions médullaires consistent essentiellement : 1° en la prépondérance de certaines formes cellulaires (les images les plus communes sont l'image érythroblastique et l'image leucoblastique) ; 2° en l'extrême richesse de la moelle en formes cellulaires.*

Les lésions sont les mêmes en tous les segments de la moelle osseuse.

Les mêmes formes cellulaires sont trouvées dans la moelle et dans le sang. A peu près, aussi fréquentes que les altérations sanguines, les altérations médullaires les précèdent dans la règle. Elles continuent de se développer alors même qu'on a cessé les injections de goudron. Le goudron injecté est résorbé avec une remarquable rapidité.

§ 2. — Manifestations osseuses.

Chez huit rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron, nous avons vu apparaître des tuméfactions osseuses. Nous éliminons de ce chapitre les cals survenus lors de la consolidation de foyers fracturaires parfois déterminés par le traumatisme de l'injection ; il nous a semblé que ces cals étaient fréquemment hypertrophiques ; il est permis de supposer que le goudron a joué un rôle dans ce développement excessif ; mais les faits sont ici un peu complexes et nous nous bornerons à l'étude des tuméfactions osseuses apparues sur des os non fracturés.

Dans 6 cas, ces tuméfactions ont accompagné l'évolution de maladies myélo-hématiques de types variés ; dans 2 cas elles sont survenues chez des animaux dont la moelle et le sang ne paraissaient pas altérés. Elles sont toujours apparues tardivement, en moyenne 35 à 40 jours après le début des injections de goudron. Elles siègent au voisinage des points d'injection ; dans 4 cas, elles étaient franchement diaphysaires, dans 4 cas diaphysaires. Leur volume est habituellement modéré ; dans 2 cas pourtant la tumeur était considérable et son diamètre représentait le triple du diamètre fémoral normal. Le plus souvent la tumeur est centrée sur le grand axe de l'os ; dans deux cas, elle était franchement latéralisée. La consistance est dure, comparable à celle de l'os normal. A la coupe, on constate une augmentation considérable du tissu osseux ; la cavité médullaire a conservé ses dimensions normales ; le goudron le plus souvent n'est pas visible à l'œil nu.

L'étude histologique montre des lésions assez identiques dans tous les cas ; ces lésions peuvent être réparties en deux classes :

- d'une part, on constate des phénomènes macrophagiques assez importants ; de grandes cellules conjonctives d'aspect vaguement myxomateux englobent des grains ou des flaques de goudron ;
- d'autre part, on relève une hyperplasie manifeste du tissu osseux. Cette hyperplasie est régulière, ordonnée ; les éléments normaux de l'os ont conservé leur aspect ; simple-

ment ils sont plus nombreux, plus serrés et occupent une plus grande étendue. En aucun point on ne découvre d'aspect de type sarcomateux.

Ces tuméfactions se présentent en somme comme des hyperplasies bénignes de l'os.

Nous nous proposons de revenir plus loin sur le problème que pose leur développement. Dès maintenant, on peut souligner leur grande rareté (2 %) et noter leur développement possible en l'absence de tout phénomène leucémique. On peut supposer que, dans quelques cas, le goudron au lieu d'être introduit dans la cavité médullaire est introduit par erreur dans le tissu osseux lui-même. Cette erreur est très peu commune, car autant il est aisé d'introduire le goudron dans la moelle, autant il est ardu de le mettre au sein de l'os lui-même. Peut-être le développement de ces tumeurs est-il en rapport avec l'introduction involontaire de quelques particules de goudron dans le tissu osseux ?

§ 3. — Lésions spléniques.

Anatomie macroscopique. — La rate duratsain desix mois pèse de 0 gr. 3 à 0 gr. 6 lorsqu'elle est gorgée de sang, prélevée du vivant de l'animal, et de 0 gr. 1 à 0 gr. 2 lorsqu'elle est vide de sang.

Chez les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron, la splénomégalie est habituelle, mais elle est rarement considérable.

Dans 60 % des cas, la rate pèse de 0 gr. 9 à 1 gr. 20, soit 2 à 4 fois le poids de la rate normale.

Dans 20 % des cas l'hypertrophie splénique est importante. La rate pèse plus de 1 gr. 50 ; dans cinq cas la rate était énorme pesant respectivement 2 gr. 50, 3 gr., 3 gr. 25, 4 gr.

Dans 20 % des cas, la rate est de volume normal. Même lorsque la rate est hypertrophiée, elle conserve son aspect, sa forme, sa couleur, sa consistance habituelles. La péricapsule fait en règle défaut.

Histologie. — Les aspects histologiques de la rate des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron peuvent se schématiser sous les 5 chefs suivants :

1° *Aspect normal.* — Dans un certain nombre de cas, la rate des animaux en expérience ne diffère nullement de celle des animaux témoins. Les mégacaryocytes y sont plus ou moins nombreux. Leur répartition est irrégulière et — comme chez le rat sain — varie beaucoup d'un cas à l'autre. Leur morphologie est sensiblement constante et ne diffère guère de celle des mégacaryocytes de la moelle humaine.

2° *Aspect inflammatoire.* — C'est là le type le plus fréquent. Nous l'avons observé dans plus de la moitié des cas. D'emblée on est frappé par la congestion splénique. Les divers éléments du parenchyme et du mésenchyme splénique participent à l'inflammation qui est en général diffuse portant autant sur la pulpe que sur les follicules.

Le polymorphisme cellulaire est parfois extrême et l'on trouve voisines et serrées des cellules de types très divers, lymphocytes, grandes cellules mononucléées, éosinophiles, plasmazellen, mégacaryocytes.

Parfois il s'agit d'un polymorphisme régional et certaines rates offrent ainsi à considérer une série de petites plages, chacune formée de cellules propres, mais chacune assez homogène. L'on rencontre, proches les uns des autres, des nappes lymphoïdes, des nids éosinophiliques (ou pseudo-éosinophiliques), des amas de plasmazellen.

La réaction fibroblastique est toujours importante, parfois même elle étouffe littéralement la prolifération cellulaire. C'est là un des traits les plus remarquables, par sa constance, de ces rates de la myélose du goudron.

3° *Aspect érythroblastique.* — Dans certains cas, la lésion dominante est une infiltration de la pulpe splénique par des érythroblastes de différents types (mégalo blastes, normoblastes). Tantôt cette infiltration est diffuse, tantôt elle n'occupe qu'une zone limitée, ou encore se présente sous forme de foyers épars dans le parenchyme splénique.

4° *Aspect leucémique.* — L'aspect leucémique est peu commun. Nous ne l'avons rencontré que dans un nombre de cas limité. La structure de la rate est alors homogène, les corpuscules de Malpighi et les cordons de la pulpe sont le plus souvent appa-

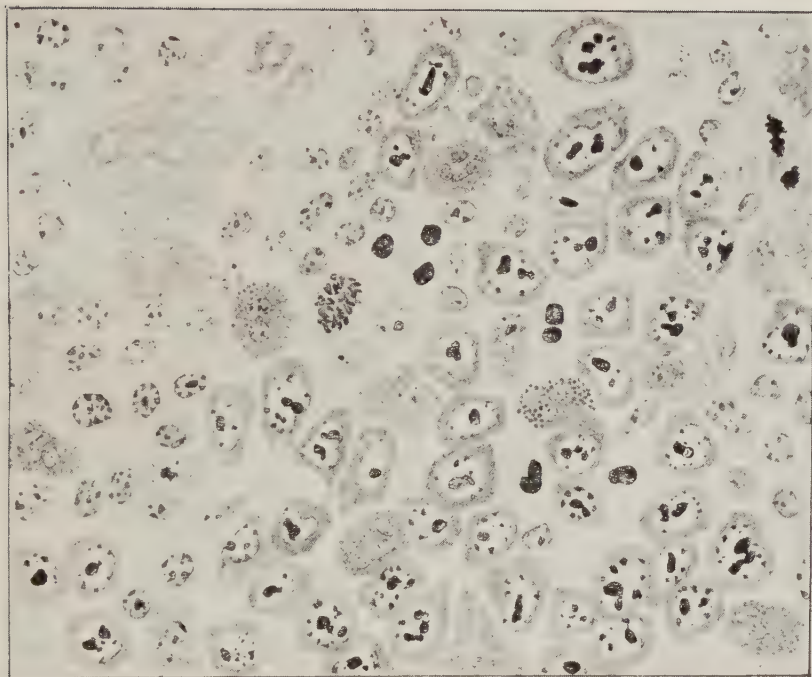


FIG. 5. — *Rate du rat 5.*

Cette préparation frappe par le polymorphisme des éléments cellulaires. Les cellules de grandes dimensions sont nombreuses, certaines d'entre elles sont en mitose. On remarque aussi de nombreux éosinophiles.

rents. Tout le tissu lymphoïde est envahi de grandes cellules à type leucoblastique que leur protoplasma pâle, faiblement bleuté, leur noyau volumineux, vésiculeux, parfois dédoublé, contenant un et souvent plusieurs nucléoles permettent de reconnaître.

Tantôt l'infiltration leucoblastique est pure ; tantôt avec les leucoblastes voisinent des myélocytes neutrophiles, des cellules éosinophiles mononucléées, parfois en grand nombre des hématies nucléées.

5° *Aspect tumoral ou pseudo-tumoral.* — Quatre cas sont particuliers par l'aspect singulier de ces grandes cellules infiltrant la rate. Leurs dimensions sont énormes, inégales d'ailleurs pour les divers éléments. Les noyaux sont ronds ou ovalaires, échan-crés, bosselés. Par place existent de véritables formes giganto-cellulaires à un seul noyau énorme ou à plusieurs noyaux accolés ou muriformes. L'intensité de coloration des noyaux cellulaires frappe déjà au faible grossissement et au fort grossissement, on vérifie la richesse chromatique du réseau nucléaire. Les figures de caryokynèse sont nombreuses. Certaines d'entre elles sont franchement irrégulières et l'on apprécie nettement l'atypie des nitoses, l'irrégularité de répartition des chromosomes sur la plaque équatoriale.

Ces aspects érythroblastiques, leucémiques et tumoraux correspondent à des splénomégalies considérables.

Entre ces types schématiques les formes de passage sont fréquentes : entre les rates apparemment saines et les rates manifestement inflammatoires se placent des rates qu'on hésite à classer comme pathologiques. Tout se réduit à une discrète sclérose du réticulum, à une hyperplasie pulpaire localisée.

Il est des cas où la lésion la plus manifeste est une prolifération du réticulum et de ses cellules, un quadrillage assez serré et bordé de cellules allongées à mailles presque vides.

En certaines rates inflammatoires, le voisinage de cellules très polymorphes et de mégacaryocytes (normaux dans la rate des rongeurs) rappelle grossièrement les images de la rate hodg-kinienne. Parmi ces cellules, que les myélocytes viennent à prédominer et par un groupement évidemment fortuit, c'est tout

l'aspect de la splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire telle que MM. P.-E. WEIL, CHEVALLIER et SÉE l'ont décrit, qui est reproduit ; cet aspect n'a certainement pas chez les rongeurs la même signification que chez l'homme.

Entre les cellules étiquetées leucoblastiques et les cellules assez monstrueuses pour que leur nature néoplasique ne paraisse pas impossible existent aussi des types intermédiaires.

Un caractère est commun enfin à toutes ces variétés lésionnelles, l'abondance des dépôts ferriques ; tantôt le fer est inclus en de gros macrophages, tantôt il s'agit de dépôts amorphes.

Relations des altérations spléniques avec les troubles hématiques et médullaires. — Les infiltrations érythroblastiques de la rate correspondent aux polyglobulies accompagnées d'une érythroblastémie considérable et d'une image médullaire érythroblastique. Les aspects leucémiques ou pseudo-tumoraux vont toujours de pair avec d'importants désordres sanguins ; tantôt il s'agit de polyglobulie avec leucocytose et leucoblastose ; tantôt de leucocytose avec leucoblastose sans polyglobulie. Dans un cas la rate était infiltrée de leucoblastes, la moelle également leucoblastique, mais le sang ne contenait que 8 % de cellules souches et la leucocytose ne dépassait pas 15.000.

Dans la très grande majorité des cas, à une maladie myélo-hématique typique de forme polyglobulique, ou polyglobulique et leucocytosique correspond une splénomégalie de type inflammatoire. Dans quelques cas, une maladie myélo-hématique typique ne s'accompagne d'aucune altération splénique ou d'altérations extrêmement discrètes.

Ces diverses altérations spléniques sont d'autant plus importantes que la maladie évolue depuis plus longtemps. Elles n'apparaissent au plus tôt que 20 à 30 jours après le début des injections de goudron.

Les réactions inflammatoires semblent les plus précoces. Nous n'avons décelé d'aspects leucémoïdes ou érythroblastiques que lorsque la maladie évoluait depuis deux mois au moins.

EN RÉSUMÉ : *les lésions de la rate sont beaucoup moins importantes que les altérations de la moelle et du sang. Le plus souvent,*

le volume de la rate est doublé ou triplé ; une inflammation subaiguë est la lésion histologique la plus habituelle. Dans certains cas, la rate est plus volumineuse, infiltrée tantôt de leucoblastes, tantôt d'érythroblastes ; exceptionnellement on pourrait discuter de l'existence d'une véritable tumeur de la rate.

§ 4. — Etat des autres organes.

Foie. — Le foie est presque toujours normal. Il n'est pas hypertrophié ; l'examen microscopique ne montre pas d'altérations.

Dans quatre cas, alors que l'aspect macroscopique du foie ne paraissait pas modifié, l'étude histologique révéla d'importantes lésions.

Dans deux de ces cas, il s'agissait d'une infiltration érythroblastique : les capillaires et les veines sus-hépatiques sont congestionnés et contiennent des hématies nucléées comparables à celles du sang. Les travées hépatiques surtout dans le centre du lobule sont atrophiées.

Dans les deux autres cas, l'infiltration était de type leucoblastique ; elle ne se bornait pas aux veines sus-hépatiques mais s'étendait aux tissus conjonctifs des espaces portes envahis de grandes cellules mononucléées.

Ces infiltrations dans ces divers cas n'étaient pas diffuses et de larges bandes de parenchyme hépatique sain séparaient les zones infiltrées.

Ganglions lymphatiques. — Nous n'avons dans aucun cas décelé d'altération des ganglions lymphatiques.

Poumons. Reins. Testicules. — De même les poumons, les reins, les testicules nous ont toujours paru normaux. Nous n'avons observé ni foyers hyperplasiques, ni lésions dégénératives.

Nous reviendrons ultérieurement sur les altérations ovariennes.

EN RÉSUMÉ : *le foie, les ganglions lymphatiques, les poumons, les reins, les testicules ne sont habituellement pas altérés chez les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron. Dans 4 cas cependant, le foie présentait des lésions comparables à celles observées au niveau de la moelle et de la rate.*

CHAPITRE V

Lésions de la peau.

Fréquence des productions néoplasiques cutanées chez les animaux soumis aux injections intra-médullaires de goudron. — Il n'est pas rare de découvrir dans un élevage de rats, des animaux porteurs de proliférations kératosiques, en particulier de cornes nasales plus ou moins volumineuses.

Nous avons été surpris de la fréquence particulière avec laquelle de telles productions cornées se développent chez les animaux soumis aux injections intra-médullaires de goudron.

Une comparaison portant sur deux séries de 100 rats nous fournit les chiffres suivants :

	Cornes nasales	Végétations des oreilles	Végétations et kératose de la queue
Rats témoins	6	0	1
Rats soumis aux injections de goudron	22 fois dont 15 volumineuses	17 fois	11 fois

Comme le montre ce tableau, ces proliférations cutanées ont trois sièges habituels.

Les cornes nasales atteignent chez les rats soumis aux injections de goudron, des dimensions considérables. Elles sont irrégulières, tourmentées, contournées (quelquefois la partie supérieure tombe) bien différente du petit appendice corné constaté parfois chez les rats normaux.



FIG. 6. -- *Photographie du rat 97.*
Papillome corné du nez. Végétations des oreilles.

L'étude histologique de ces diverses productions met en évidence les lésions habituelles des papillomes cornés, hyperacanthose, d'ailleurs sans rupture de la basale, et hyperkératose. On remarque, en outre, des formations cornées formant de petites logettes qui apparaissent sur les préparations tantôt vides, tantôt remplies d'une substance qui se colore en rose très pâle par l'éosine.

Les oreilles sont assez fréquemment boursoufflées par de petites végétations qui siègent le plus souvent sur le bord libre, parfois à la face interne. Elles se présentent comme de petites boules sessiles et sont souvent multiples.

La queue enfin se hérisse parfois de productions dures, quelquefois épineuses, plus souvent écailleuses qui intéressent la totalité ou une partie seulement de l'organe.

Ces divers accidents cutanés apparaissent 15 à 25 jours après le début des injections intra-médullaires de goudron, c'est-à-dire qu'ils sont à peu près synchrones du début des troubles hématiques.

La fréquence de ces productions cutanées interdit, semble-t-il, de les considérer comme fortuites. Au surplus, des faits comparables ont été observés à plusieurs reprises au cours des recherches ayant trait au cancer du goudron. SOBOLEVA, SCHABAD et SCHORR ont vu chez les souris blanches badigeonnées par le goudron de multiples tumeurs cutanées se développer à distance de la région badigeonnée ; BONNE, dans les mêmes conditions après badigeonnage de la peau, a constaté le développement de tumeurs des lèvres, de la bouche, des poumons et de l'estomac, FISCHER administrant le goudron par voie buccale et rectale aurait vu des cancers de la peau, POLETTINI applique le goudron dans la région sacrée, et traumatise la région cervicale ; une tumeur cervicale apparaît ; DEELMANN, FISCHER-WASELS, BUNGELER ont fait des constatations analogues, provoquant l'apparition de papillomes et de cancers à l'emplacement de pointes de feu situées en dehors des territoires goudronnés. Plus récemment MM. OBERLING et RAILEANU ont observé chez le lapin soumis à des injections intra-trachéales d'huile de vaseline goudronnée, des proliférations papillomateuses de l'oreille ; ces papillomes apparaissent en l'emplacement de la plaque

métallique de numérotage et il est légitime de voir dans cette applique un facteur d'irritation chronique capable de favoriser le développement de la lésion papillomateuse. REINHARDT, THIBAUDEAU et CANDEE ont vu survenir des tumeurs cutanées multiples chez des animaux soumis à des irradiations globales après applications locales de goudron.

Dans quelques-unes des observations que nous venons de rappeler, toute cause d'erreur n'a pas été formellement éliminée ; ainsi BONNE croit que dans son cas, il s'agit d'une action purement locale, l'animal léchant les parties goudronnées et transportant ainsi le goudron au niveau des muqueuses digestives, de même dans le cas de FISCHER un mécanisme analogue peut être invoqué.

En revanche les constatations de FISCHER-WASELS, de BUNGELER, celles de MM. OBERLING et RAILEANU paraissent absolument démonstratives ; nous nous sommes efforcé pour notre part de nous mettre à l'abri des causes d'erreur en évitant soigneusement de répandre le goudron sur la peau lors des injections intra-fémorales ; les proliférations kératosiques n'en sont pas moins apparues.

Ces diverses données semblent apporter la preuve de l'action du goudron à distance de son point d'application. Comme le fait très justement remarquer M. OBERLING, elles n'apportent pas la preuve de son action générale à proprement parler. Sans doute il est possible que le goudron exerce une action à distance par un mécanisme humoral ou nerveux d'ailleurs obscur ; mais il est possible aussi que la substance active du goudron soit résorbée et qu'elle déploie son action à distance dans une région où l'irritation mécanique, la tendance locale à l'hyperkératose favorisent sa fixation et le développement des tumeurs. L'action à distance se trouverait alors ramenée à une action locale après transport du principe actif par voie humorale comme B. BLOCH l'a démontré (OBERLING).

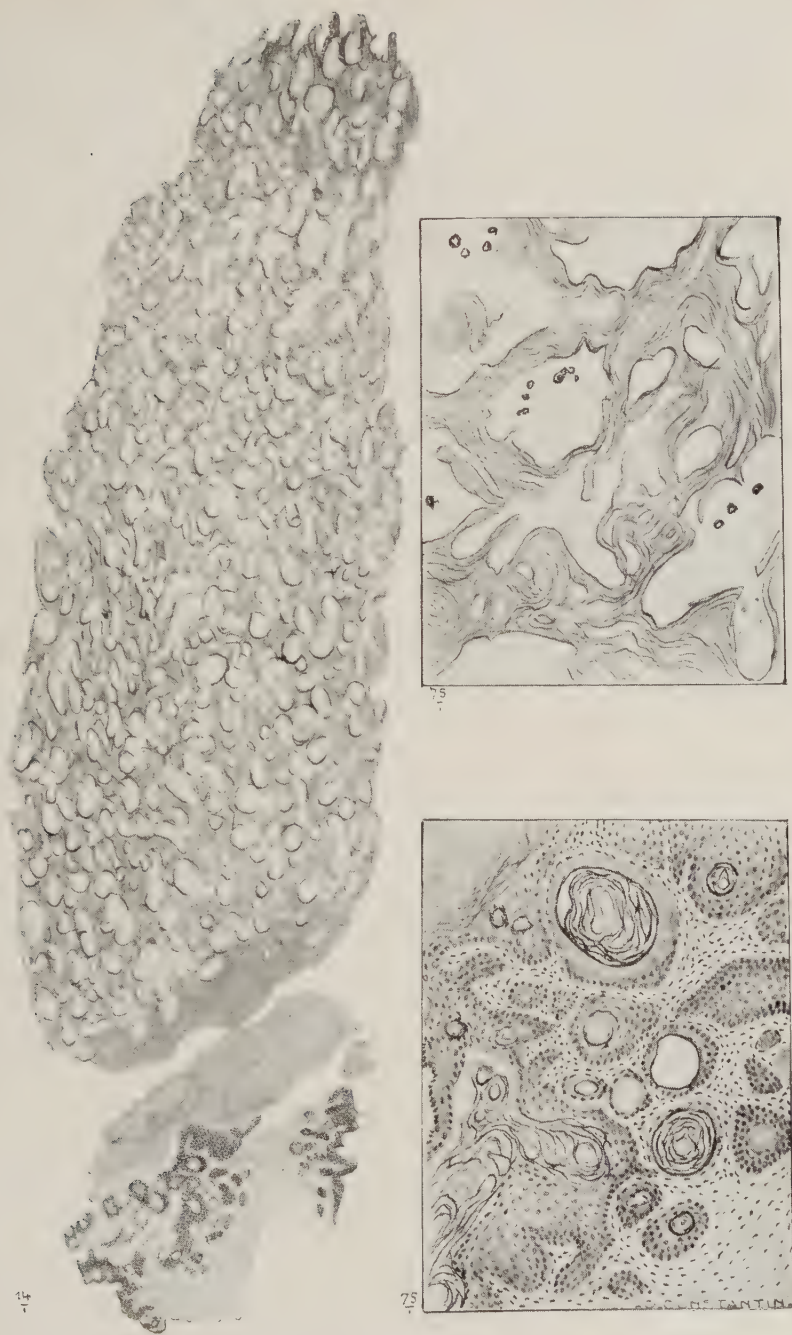


FIG. 7. — Vue d'ensemble d'un papillome corné.

Détail de l'épithélium.

Détail de la corne.

CHAPITRE VI

Formes anatomo-cliniques.

Les symptômes cliniques, les lésions sanguines et viscérales créés par les injections intra-médullaires de goudron se groupent selon certaines formes anatomo-cliniques. La plus commune de ces variétés se présente comme un syndrome érythroleucémique à marche subaiguë ou chronique.

Formes myélo-hématiques :

1° *Formes complètes. Erythro-leucémie subaiguë mortelle.* — La forme érythro-leucémique évolue en quatre stades : stade de latence, stade polyglobulique, stade érythro-leucémique, stade cachectique.

Le stade latent dure en moyenne 20 jours ; l'état général de l'animal est bon. Le sang a gardé son aspect normal. Rappelons que dès le 12^e ou 15^e jour, les altérations de la moelle sont perceptibles.

Vers le 20^e jour s'ouvre assez soudainement la *période polyglobulique*. Le nombre des globules rouges croît très rapidement ; concurremment, ou dans les jours qui suivent, se développe une importante érythroblastose ; la polychromatophilie, l'anisocytose sont la règle. Les éléments blancs ne sont pas modifiés ; l'état général n'est pas altéré.

Ce stade polyglobulique et érythroblastique dure 20 à 30 jours pendant lesquels la polyglobulie après une brusque croissance initiale tend à se fixer, l'érythroblastose continuant le plus souvent d'augmenter. Vers le 45^e, 50^e jour les désordres leucocy-

taires deviennent patents ; progressivement l'animal entre dans la 3^e période, *période érythroleucémique*.

A la polyglobulie et à l'érythroblastose qui persistent habituellement sans beaucoup se modifier s'associent désormais une augmentation considérable du nombre des leucocytes, une polynucléose neutrophile, puis bientôt une leucoblastose avec ou sans myélocytose. L'aspect des frottis de sang est alors tout à fait remarquable ; les éléments figurés sont très nombreux et l'étalement doit être très mince si l'on veut isoler clairement les types cellulaires. Au milieu d'hématies faiblement colorées et de taille inégale, de leucocytes altérés dans leur protoplasme ou dans leur noyau, se trouvent de très nombreuses formes anormales : hématies nucléées de tous types, mégaloblastes et normoblastes, myélocytes, promyélocytes et surtout de grandes cellules à type hémocytoblastique, leucoblastique dont les dimensions l'emportent de beaucoup sur celles des éléments voisins. Tantôt ces formes anormales sont éparses irrégulièrement sur toute la surface de la lame et tantôt elles se groupent en amas, en nids extrêmement fournis en cellules malades.

Pendant cette période érythroleucémique les altérations de la formule leucocytaire se constituent et se développent progressivement. L'importante leucoblastose capable de réaliser les images sanguines si remarquables que nous venons de décrire n'est le plus souvent notée que 10 à 15 jours après le début des troubles leucocytaires, c'est-à-dire deux mois après le début des injections de goudron.

Vers la même période l'altération de l'état général commence de devenir manifeste. On remarque l'apathie des rats. Leur vivacité s'éteint. Mais pendant plusieurs semaines cette atteinte générale ne progresse que très lentement ; les animaux continuent à se nourrir. Leur poids n'augmente plus mais ils ne maigrissent pas. Il s'agit d'une maladie sérieuse mais dont l'organisme fait encore les frais. Deux mois peuvent ainsi s'écouler sans que l'amaigrissement soit notable :

Période cachectique : Insensiblement les rats entrent dans la période terminale que caractérisent surtout le misérable aspect des animaux, l'amaigrissement.

La polyglobulie et l'érythroblastose ne subissent pas de modi-

fications ; rarement on les voit croître encore ; le plus souvent le nombre des globules rouges, la proportion des hématies nucléées sont stationnaires ; parfois même le nombre des globules rouges s'abaisse un peu. La leucocytose en revanche, et la leucoblastose continuent d'augmenter. C'est à ce stade que sont atteints les chiffres les plus élevés ; le nombre des leucocytes peut dépasser 100.000 par millimètre cube ; le taux des cellules blanches anormales arriver à 30, 35 %.

Le rat bientôt est cachectique ; amaigri, efflanqué, anorexique, peu mobile, frileux, il va bientôt succomber. Tantôt la mort est rapide et la période cachectique peut ne durer que 8 à 15 jours ; tantôt et contre toute attente, l'animal continue à maigrir, parvient à un état de marasme extrême et cependant survit 4 à 5 semaines. La mort est habituellement soudaine ; elle n'est précédée ni d'agitation, ni de convulsions. Les complications infectieuses, abcès sous-cutanés, broncho-pneumonies ne sont pratiquement jamais observées.

La durée moyenne de la maladie dans cette forme typique oscille de 90 à 130 jours.

Mais cette forme même est sujette à de nombreuses variations.

Variantes de la forme érythroleucémique :

A) FORMES ÉVOLUTIVES. — L'ordre dans lequel apparaissent les symptômes n'est pas constant. Nous avons vu évoluer :

- des formes où les troubles leucocytaires sont retardés ; la leucocytose, la leucoblastose ne se développent que 2 ou 3 mois après le début de la polyglobulie ;
- des formes où les troubles leucocytaires sont précoces, suivant de peu l'installation de la polyglobulie, tantôt absolument contemporains des troubles érythrocytaires — ainsi est réalisée une forme d'emblée érythroleucémique, d'ailleurs très rare —, tantôt même précédant l'éclosion des modifications des éléments rouges. Cette forme que l'on pourrait qualifier de leucocyto-prépolyglobulique est tout à fait exceptionnelle.

B) FORMES SYMPTOMATIQUES. — Nous avons décrit une forme complète caractérisée par l'augmentation du nombre des glo-

bules rouges et des globules blancs, l'apparition dans le sang de formes anormales de la série rouge et de la série blanche. Mais du côté des hématies comme du côté des leucocytes, le trouble déclenché par le goudron peut être purement quantitatif, purement qualitatif ; divers syndromes peuvent ainsi être réalisés.

Une forme fréquente, *polyglobulique, érythroblastémique et leucocytosique* diffère ainsi de la forme typique par l'absence de leucoblastémie. Les désordres leucocytaires consistent en une augmentation notable mais rarement énorme du nombre des leucocytes, en une neutrophilie, qu'accompagne parfois une myélocytose discrète. L'évolution suit un cours comparable à celui de la forme complète.

Beaucoup plus rare est la *forme polyglobulique érythroblastique, leucoblastique sans leucocytose notable*. La marche en est très rapide ; les cellules souches, les myélocytes orthobasophiles sont en proportion importante dans le sang circulant ; la leucocytose ne dépasse pas 12 à 15.000.

Dans quelques cas même nous avons vu évoluer une *forme érythroblastique et leucoblastique* sans augmentation importante du nombre des éléments figurés. L'évolution se fait là encore selon un mode aigu.

Moins rare est la *forme polyglobulique et leucocytosique* ; l'érythroblastose ne se manifeste pas ou reste très modérée ; il n'est pas dans le sang de cellules blanches anormales. Le nombre des globules rouges, le nombre des globules blancs ne subissent en général qu'une augmentation relativement modérée. L'évolution lente se fait soit vers la mort, soit parfois vers la guérison.

Un dernier groupement est théoriquement possible, c'est celui que formeraient en l'absence de polyglobulie, érythroblastose, leucoblastose et leucocytose. Nous ne l'avons jamais observé.

2° Formes purement érythrocytaires. — Fréquemment la maladie subaiguë ou chronique déclenchée par les injections intra-médullaires de goudron ne comporte comme symptômes que les modifications des éléments rouges et les troubles généraux à l'exclusion de tout désordre leucocytaire.

La *forme polyglobulique et érythroblastique* est la plus commune de ces formes érythrocytaires. Comme la forme érythroleucé-

mique, elle passe par un stade latent, puis par un stade polyglobulique. Mais dès ce moment les troubles hématologiques sont fixés et ne varieront guère ; le nombre des globules blancs n'augmente pas, la formule leucocytaire ne se modifie pas ; l'érythrocytose est stationnaire, seul continue parfois à croître le taux des hématies nucléées. Identique en ses stades initiaux à la forme érythroleucémique, s'en écartant ultérieurement, la forme polyglobulique s'en rapproche à nouveau par les signes de la période terminale. L'amaigrissement est le plus souvent plus tardif, la cachexie plus lentement progressive. La durée générale de l'évolution est plus longue, en moyenne 4 mois.

Dans certains cas la réaction érythroblastique est discrète ou fait même défaut ; ainsi est réalisée une *forme purement polyglobulique*. Parfois le nombre des globules rouges n'est pas augmenté ; l'érythroblastose est importante et durable ; on est autorisé à parler de *forme purement érythroblastique*.

3^o *Formes purement leucocytaires*. — A la fréquence des formes érythrocytaires isolées, s'oppose la rareté des formes leucocytaires isolées. Ces formes uniquement traduites par des troubles leucocytaires se présentent sous divers aspects.

La moins commune, mais la plus remarquable de ces formes est caractérisée par une *leucocytose considérable et une leucoblastémie importante*. Elle reproduit — hématologiquement tout au moins — le tableau d'une leucémie.

Nous en avons observé deux types :

Tantôt il s'agit d'une *forme aiguë*.

Après une période de latence de 20 à 35 jours, apparaissent presque simultanément des troubles généraux rapidement progressifs (amaigrissement, apathie) et de profondes transformations leucocytaires ; le nombre des globules blancs augmente vite ; le taux des leucoblastes atteint avec une rapidité égale des proportions considérables. Fait assez remarquable, on ne voit pas dans cette forme apparaître de myélocytes dans le sang. Sur la lame on remarque des cellules souches, des leucoblastes de types divers, des cellules mononucléées comparables à celles observées normalement chez le rat, quelques polynucléaires. Les érythroblastos sont très peu nombreux ou font défaut. Un

hiatus existe ici entre les cellules très altérées type leucoblaste et les cellules normales du sang, que ne comble aucune forme de passage, hiatus assez comparable à celui décrit par M. NÆGELI comme hiatus leukemicus.

La durée de ce stade leucémique et cachectique ne dépasse guère un mois. La mort survient 6 à 8 semaines après le début des injections de goudron.

Tantôt cette forme leucémique évolue sur un *mode subaigu*. La période de latence est longue : 40, 50, 60 jours se passent sans qu'apparaisse le moindre trouble sanguin ; parfois les premières manifestations sont l'apathie, l'arrêt du développement ; plus souvent on décele tout d'abord les modifications leucocytaires. Le nombre des leucocytes augmente progressivement. Les polynucléaires neutrophiles deviennent plus nombreux que les mononucléaires ; puis apparaissent dans le sang des formes anormales. Ce sont d'abord des méta-myélocytes, des myélocytes, plus tard des leucoblastes. Les hématies nucléées sont peu nombreuses ; le sang a néanmoins un aspect bigarré ; des cellules très différentes, lymphocytes, moyens mononucléaires, myélocytes, cellules souches voisinent ; les éléments altérés de classement difficile sont nombreux. L'évolution se prolonge 3 ou 4 fois. La mort survient 4 à 5 mois après le début des injections de goudron.

A titre exceptionnel la leucocytose fait défaut, la leucoblastémie est considérable ; cette forme leucoblastémique aleucocythémique évolue rapidement vers la mort.

L'atteinte isolée des globules blancs se réduit parfois à la leucocytose sans qu'on note l'apparition dans le sang de formes anormale. *Cette forme leucocytosique* a une évolution subaiguë ou chronique. Elle peut se terminer par la guérison. Tantôt et le plus souvent la leucocytose s'accompagne d'une polynucléose neutrophile. Tantôt la formule leucocytaire n'est pas modifiée et l'augmentation considérable du nombre des leucocytes porte sur les mononucléaires moyens et les lymphocytes.

Formes avec réactions sanguines manifestes et lésions médullaires discrètes. — Dans la très grande majorité des cas, il est une concordance assez nette entre l'importance des désordres

hématiques et l'importance des réactions médullaires ; mais cette homologie n'est pas constante. Parfois on a la surprise à l'autopsie d'un rat qui succomba après l'évolution d'une maladie sanguine et générale bien caractérisée, de trouver une moelle tout à fait voisine dans son aspect des moelles des rats normaux. Nous avons signalé déjà page 46 les problèmes délicats que soulevait l'interprétation de tels faits et évoqué les principales hypothèses qu'ils font envisager ; lésion médullaire guérie, en quelque sorte cicatrisée, alors que les troubles sanguins évoluent encore, erreur dans la lecture de l'image médullaire, réaction sanguine fortuite et intercurrente.

Formes avec lésions médullaires typiques et réactions sanguines discrètes ou nulles. — Le contraste que forment parfois l'intensité des lésions médullaires et la discrétion des réactions sanguines est plus aisément explicable. Il n'est anormal que par sa persistance. Nous avons déjà noté qu'à un stade précoce et pendant quelques jours les lésions médullaires existaient seules à l'exclusion de tout trouble sanguin. Dans certaines formes les symptômes sanguins n'apparaissent que très tardivement. On conçoit parfaitement que dans les formes à évolution rapide, ils n'aient pas le temps d'apparaître ; ainsi est réalisée une forme purement médullaire de la maladie.

Ces différentes formes anatomo-cliniques sont reliées par des variétés mixtes, intermédiaires. Les types décrits ne représentent que les groupements les plus schématiques et les plus fréquents. Il n'est pas rare de voir chez un même animal se succéder des aspects cliniques et hématiques différents aux divers stades de l'évolution.

La marche variable de la maladie permet encore de distinguer certaines *formes évolutives*.

1° *Les formes aiguës* sont rares. La brièveté de la période latente, le développement soudain des désordres sanguins et de l'amaigrissement en sont, avec la marche rapide vers la mort, les caractères essentiels. Les formes leucémiques, leucoblastiques, aleucémiques, érythroblastiques pures, plus rarement la forme

érythroleucémique peuvent évoluer selon ce cours accéléré. La durée totale de l'évolution oscille autour de 30 à 40 jours. Dans un cas nous avons vu un syndrome érythroblastique et modérément polyglobulique évoluer vers la mort en 29 jours, les premiers troubles hématiques ayant débuté 18 jours après le début des injections.

2° Nous ne reviendrons pas sur la description des *formes subaiguës* prises pour type. La durée de leur évolution est de 3, 4 mois environ. Elles sont de loin les plus fréquentes.

3° *Les formes prolongées* appartiennent à deux groupes.

Tantôt la durée de la période latente est prolongée ; les premiers troubles n'apparaissent que 2 ou 3 mois après le début des injections de goudron ; la mort peut ainsi ne survenir que 5 à 6 mois après le commencement de l'expérience.

Tantôt la période de latence n'excède pas son cours habituel mais les troubles hématiques ne se développent que lentement. La polyglobulie reste modérée à 11, 12.000.000 et n'augmente pas. L'érythroblastose est également modérée. Parfois aucun autre trouble n'apparaît et ces formes longues sont souvent des formes érythrocytaires. Parfois les globules blancs deviennent plus nombreux et s'altèrent. La cachexie n'apparaît que tardivement. Pendant longtemps les animaux sont chétifs, mais relativement alertes et continuent de se nourrir. Enfin ils maigrissent ; les forces déclinent, la mort survient 6, 7, 8 mois et plus après le début. Dans deux cas la mort est survenue un an après la première injection de goudron.

4° *Formes curables.* Ces formes prolongées ne sont pas toutes fatales. La maladie provoquée par les injections intra-médullaires de goudron est capable de guérir. Nous avons observé dans 33 cas de telles formes curables. Dans tous ces cas, il s'agissait de formes prolongées. Les symptômes de ces formes curables ne différaient guère de ceux des formes mortelles. Dans deux cas même existait une érythroblastose importante : le plus souvent ces formes curables sont des formes érythrocytaires, parfois il s'agit de formes érythroleucémiques.

L'évolution vers la guérison se fait tantôt de façon soudaine,

une brusque amélioration survient qui modifie des signes hématiques depuis longtemps stationnaires ou même progressifs, tantôt et plus souvent lentement. L'ordre de disparition des troubles pathologiques est très variable : l'état général le premier s'amende ; les forces, la vivacité reviennent, le poids augmente. La polyglobulie, la leucocytose s'améliorent plus vite que l'érythroblastémie et la leucoblastémie. Tantôt la guérison est complète, tantôt persistent des séquelles hématiques et médullaires. Examinant ainsi 15 mois après le début de l'expérience, 8 mois après la guérison apparente, le sang de trois rats ayant présenté une telle forme curable, nous avons eu la surprise de trouver une érythroblastémie encore importante (8, 10 et 14 %). Les animaux une fois sacrifiés, leurs moelles se montraient également pathologiques et se présentaient par place sous l'aspect érythroblastique dont nous avons dit les caractères. Cependant l'état général des rats était excellent. Ils étaient devenus gros, pléthoriques, avaient doublé de poids en 6 mois. Les altérations médullaires et sanguines persistaient en quelque sorte comme des cicatrices sans retentir sur la nutrition et le développement de l'animal.

Le tableau ci-après (p. 68) montre la respective fréquence des différentes formes.

7
EN RÉSUMÉ : *la maladie provoquée par les injections intramédullaires de goudron évolue sous des formes très variées. Trois de ces formes, pour leur fréquence, méritent d'être retenues :*

- *la forme érythroleucémique la plus complète, évoluant en 4 stades : de latence, de polyglobulie avec érythroblastose, d'érythroleucémie, de cachexie ;*
- *la forme polyglobulique, érythroblastosique et leucocytosique sans leucoblastose ;*
- *la forme purement érythrocytaire polyglobulique et érythroblastosique.*

Les formes purement leucocytaires sont beaucoup moins communes ; les formes leucémiques rares, mais très importantes.

La plupart de ces formes sont subaiguës ; mais il est des formes aiguës et des formes chroniques, et même des formes curables guérissant sans laisser de traces ou, avec des séquelles myélohématiques.

Formes anatomo-cliniques :

Formes à lésions médullaires et sanguines concordantes.....		243
<i>Formes érythro-leucémiques complètes.....</i>		127
<i>Formes typiques.....</i>	45	
<i>Variantes évolutives :</i>		
— F. à réaction leucocytaire retardée.....	5	
— F. érythro-leucémique d'emblée.....	2	
— F. leucocyto-prépolyglobulique.....	1	
<i>Variantes symptomatiques :</i>		
— F. polyglobulique, érythroblastosique et leucocytosique sans leucoblastose.....	57	
— F. polyglobulique, érythroblastique et leucoblastique sans leucocytose.....	3	
— F. érythroblastique et leucoblastique sans augmentation du nombre des éléments figurés.....	3	
— F. polyglobulique et leucocytosique, sans érythroblastose ni leucoblastose.....	19	
<i>Formes purement érythrocytaires.....</i>		88
Forme typique polyglobulique et érythroblastique.....	72	
Forme purement polyglobulique.....	8	
Forme purement érythroblastique.....	8	
<i>Formes purement leucocytaires.....</i>		28
Formes leucémiques.....	8	
Formes leucocytosique et leucoblastémique... ..	5	
Formes leucocytosique, myélocytique et leucoblastémique.....	3	
Formes leucoblastémiques aleucémiques.....	1	
Formes leucocytosiques.....	19	
Formes avec neutrophilie.....	13	
Formes avec mononucléose.....	6	
Formes à réactions sanguines manifestes et lésions médullaires discrètes.....		54
Formes à lésions médullaires typiques et réactions sanguines discrètes ou nulles.....		45
Formes évolutives (des formes myélo-hématiques seulement) :		
<i>Formes aiguës.....</i>		35
<i>Formes subaiguës.....</i>		118
<i>Formes prolongées.....</i>		59
Formes à période de latence prolongée.....	27	
Formes à évolution prolongée.....	32	
<i>Formes curables.....</i>		31
Formes sans séquelles.....	25	
Formes avec séquelles.....	6	
		243

CHAPITRE VII

Des variations des conditions expérimentales. Leur influence sur les désordres sanguins.

Age des animaux. — Il ne nous a pas été possible d'apprécier avec précision le rôle de l'âge des animaux. Chez les tout jeunes rats, les injections de goudron entraînent souvent des fractures, le goudron est mal toléré, la mort est fréquente dès la première ou la seconde injection.

Chez les rats plus âgés, les injections intra-médullaires sont malaisées ; les aiguilles s'émoussent et ne pénètrent l'os que difficilement.

Nous avons pu déclencher des syndromes érythroleucémiques ou polyglobuliques chez 5 des 8 rats de plus d'un an mis en expérience.

Cet essai porte sur un nombre trop réduit d'animaux pour permettre des conclusions valables. Il montre la possibilité de provoquer chez le vieux rat des troubles identiques à ceux qu'on voit apparaître chez le jeune rat. Vraisemblablement une expérience plus ample montrerait ces troubles moins constants et moins facilement déclenchés chez l'animal âgé que chez l'animal jeune.

Sexe. — Le sexe ne nous a paru jouer aucun rôle. La fréquence, la nature des troubles hématiques sont les mêmes qu'il s'agisse de rats mâles ou de rats femelles.

Rôle éventuel de l'élevage d'où proviennent les animaux. — Le tableau suivant fixe la proportion des troubles myélo-hématiques dans chacun des élevages mis en expérience :

Élevage	Nombre total de rats	Rats ayant présenté des troubles myélo-hématiques	Pourcentage
Élevage initial de Claude-Bernard	279	195	70 %
Élevage venant d'Amiens (septembre 1933)	30	16	53 %
Rats provenant du croisement des 2 élevages précédents	45	32	71 %

On remarquera que les altérations sanguines et médullaires ont pu être provoquées (avec il est vrai une fréquence inégale) dans les divers élevages étudiés.

Ici encore il n'est pas possible de conclure. Les souches de rats soumis aux injections de goudron furent peu variées et la proportion de rats venant de notre élevage de Claude Bernard fut considérable. A tout le moins, la faculté de réagir par des modifications sanguines aux injections intra-médullaires de goudron ne semble pas propre à une seule famille de rats.

Durée de la période des injections de goudron. — Nous comparons dans le tableau ci dessous, la fréquence des troubles myélo-hématiques et la durée du temps pendant lequel on répète les injections intra-médullaires de goudron.

Durée de la période des injections de goudron	Pourcentage des cas avec troubles myélo-hématiques
Une semaine (1 ou 2 injections)	0 %
Deux semaines (2, 3 ou 4 injections)	18 %
Trois semaines (de 3 à 6 injections)	49 %
Quatre semaines (de 4 à 8 injections)	72 %
Cinq semaines (de 5 à 10 injections)	74 %
Six semaines (de 6 à 12 injections)	69 %
Sept semaines (de 7 à 14 injections)	71 %
Huit semaines (de 8 à 16 injections).....	68 %
Plus de huit semaines	68 %

De ce tableau découlent les notions suivantes : les troubles myélo-hématiques ne sont déclenchés que par des injections

répétées. Un nombre relativement petit d'injections suffit à les provoquer. Lorsque la période pendant laquelle on répète les injections intra-médullaires de goudron atteint quatre semaines, sa prolongation n'augmente pas sensiblement le pourcentage des succès. Que l'on continue ou non d'introduire le goudron dans la moelle osseuse, le trouble hématique en général une fois provoqué évolue pour son propre compte à la façon d'une maladie autonome.

Fréquence des injections de goudron. — Nous avons à maintes reprises, surtout au début de nos essais expérimentaux, varié la fréquence des injections intra-médullaires.

La répétition quotidienne des injections est très mal supportée. Nombreux sont les animaux qui succombent. Chez les survivants, les troubles myélo-hématiques ne sont ni plus précoces, ni plus fréquents que chez les animaux soumis à la méthode habituelle. L'espacement excessif des injections (intervalles de 15 jours à 3 semaines) diminue le pourcentage des troubles myélo-hématiques dans des proportions considérables. Ceux-ci n'apparaissent guère que chez 20 % des animaux ainsi traités.

En fait les résultats les meilleurs sont obtenus soit par la méthode des injections bi-hebdomadaires, soit par celle des injections hebdomadaires. Les injections bi-hebdomadaires que nous avons pratiquées dans la première année de nos essais sont plus fertiles en succès, mais le goudron est parfois mal toléré, les incidents, les accidents précoces ne sont pas tout à fait exceptionnels.

On évite ces risques en n'injectant le goudron qu'une fois par semaine ; c'est la méthode que nous suivons depuis deux ans. Le taux des succès est un peu moins considérable. L'évolution des maladies provoquées est dans l'ensemble un peu plus longue.

Nous n'avons pu établir de rapport entre la fréquence, la durée des injections de goudron d'une part et la forme anatomoclinique de la maladie provoquée d'autre part.

Quantité de goudron injectée. — Nous n'avons pas non plus

relevé de rapport entre la forme anatomo-clinique et la quantité de goudron injectée.

Il est important toutefois de noter que les faibles doses de goudron n'excédant pas $1/5$ de centimètre cube à chaque injection sont les plus efficaces.

L'introduction de fortes doses tantôt provoque précocement la mort de l'animal, tantôt est bien supportée, mais ne déclenche que de façon très irrégulière les troubles hématiques. Seules les doses minimales et répétées de goudron provoquent des états hyperplasiques.

Influence de la splénectomie. — L'expérience porte sur 12 rats que l'on divise en 3 lots :

4 d'entre eux (groupe A) sont simplement splénectomisés ;

4 sont soumis (groupe B), selon le mode habituel, à des injections intra-médullaires de goudron ;

Chez les 4 derniers enfin (groupe C), la splénectomie est faite le jour même où débute la série des injections intra-médullaires de goudron.

La splénectomie est très facile chez le rat. Point n'est besoin même de lier les vaisseaux du pédicule qui ne saignent pas lorsqu'on les coupe simplement, et sans précaution préalable, au ciseau. Elle est parfois mal tolérée. Nous avons eu l'heureuse chance de voir nos animaux la supporter admirablement.

Les 4 rats du groupe A (splénectomie seule) n'ont pas présenté de troubles cliniques et hématologiques appréciables en particulier, pas d'anémie à bartonella. L'un d'entre eux a été étranglé par ses voisins. Les 3 autres survécurent longtemps à la splénectomie.

Chez 3 des 4 animaux du groupe B (goudron seul) se développent diverses formes de la myélose du goudron. Voici du reste l'observation sommaire de ces 4 animaux.

RAT 113. — Pas de modification, sinon augmentation très modérée des éléments rouges (7.500.000).

RAT 114. — Erythro-leucémie typique : globules rouges : 12.500.000 ; hématies nucléées 40 % ; leucocytes : 25.000 ; globules blancs : 60.000, dont 65 % de cellules souches comparables à celles de la leucémie aiguë humaine.

RAT 115. — Erythro-leucémie (G. R. 11.500.000 ; hématies nucléées 20 % ; G. B. 60.000, 10 % cellules souches, 20 % myélocytes, 35 % polynucléaires, lymphocytes 35 %).

RAT 116. — Erythrocytose sans leucémie (G. R. 12.000.000 ; H. N. 25 % ; G. B. 10.000 ; pas de modification de la formule).

Les deux groupes-témoins permettent d'apprécier les troubles survenus chez les rats du groupe C (splénectomie + goudron).

RAT 109. — Polyglobulie (12.500.000) avec érythroblastose considérable (55 %). Hyperleucocytose modérée (25.500), sans passage d'éléments blancs anormaux dans le sang.

RAT 110. — Polyglobulie (12.100.000) avec érythroblastose très considérable (75 % leucocytes).

Apparition secondaire d'une hyperleucocytose importante (65.000) avec 15 à 20 % d'éléments leucoblastiques dans le sang.

RAT 111. — Evolution parallèle d'un état polyglobulique (11.800.000) avec érythroblastose considérable (70 % leucocytes) et d'un état leucémique (55.000 G. B. ; 22 % d'éléments leucoblastiques).

RAT 112. — Polyglobulie importante : 13.000.000 ; érythroblastose = 45 % leucocytes. Hyperleucocytose modérée (20.000). Pas de cellules blanches anormales.

L'évolution fut aiguë chez le rat 112, mort en 4 semaines, subaiguë chez le rat 111, mort en 2 mois. Les rats 109 et 110 succombent 4 et 6 mois après le début des expériences.

Les lésions médullaires ne diffèrent pas chez les animaux du groupe B et du groupe C.

Ainsi l'ablation de la rate n'empêche nullement l'apparition de l'érythroleucémie provoquée par le goudron. Les formes cliniques présentées par les rats splénectomisés semblent, au contraire, plus nettes, plus typiques que celles observées chez les animaux témoins ayant conservé leur rate.

En particulier le nombre des globules rouges est dans l'ensemble plus élevé, le pourcentage des hématies nucléées aussi. Il serait excessif d'induire aux états leucémiques humains les conclusions qui découlent de ces constatations expérimentales. A tout le moins on peut souligner combien le rôle de la rate

apparaît ici comme accessoire et rapprocher le fait de ces leucémies évoluant après splénectomie qui ont été décrites sous le terme imagé de leucémie sans rate. On peut même concevoir que la rate, loin de le créer, loin de l'aider, ralentit le processus leucémique.

Nous avons déjà noté les importants dépôts ferriques découverts dans le parenchyme splénique des rats morts de la myélopathie du goudron, il est vraisemblable que chez le rat et dans la maladie que nous lui conférons, la rate par des destructions globulaires massives, atténue l'intensité du retentissement hématique de la maladie médullaire.

EN RÉSUMÉ : *les désordres sanguins et médullaires provoqués par le goudron ne semblent pas fonction ni du sexe des rats, ni de la souche familiale à laquelle ils appartiennent. Ils apparaissent avec une fréquence particulière à l'âge de 4 à 6 mois, et lorsque les injections de goudron sont répétées environ pendant 4 semaines à raison de une ou deux injections par semaine, chacune de ces injections n'introduisant qu'une quantité minime de goudron dans la moelle. La splénectomie n'influe pas sensiblement sur l'évolution des troubles déclenchés par les injections intra-médullaires de goudron.*

Essais de transmission de la maladie provoquée par les injections intra-médullaires de goudron.

On a, à diverses reprises, avancé que le goudron ne provoque pas, proprement, les tumeurs qu'on lui attribue ; il ne jouerait qu'un rôle accessoire favorisant par son action toxique l'action d'un germe pathogène, ou même simple vecteur, ne ferait que véhiculer l'agent de la néoplasie.

Nous nous sommes trouvé en présence d'un problème identique ; la forme de la maladie déchainée chez le rat par le goudron permettait de supposer le passage dans le sang de cet agent hypothétique de la néoplasie. On se trouvait donc placé dans des conditions particulièrement favorables pour tenter la transmission de la maladie hyperplasique provoquée par le goudron, pour tenter — dans le cas particulier et d'une manière

plus générale — de préciser le mécanisme de l'action du goudron.

Les différents essais que nous avons faits ont échoué.

Nous avons, par les voies les plus variées (sous-cutanées, intra-musculaire, intra-veineuse, intra-médullaire) inoculé le sang des rats atteints d'érythroleucémie en pleine évolution à des rats de même âge ; les animaux n'ont présenté aucun trouble ni clinique, ni hématologique.

L'inoculation dans les mêmes conditions et par les mêmes voies d'une émulsion de la moelle de rats malades, sacrifiés, est également restée négative (1).

Aucun trouble n'a suivi l'inoculation par les mêmes voies de broyats de la rate des animaux malades sacrifiés.

Ces expériences ne prétendent nullement trancher le débat ouvert sur le mécanisme du cancer du goudron. Simplement, dans notre cas particulier, l'intervention intercurrente d'un germe banal aisément transmissible paraît éliminée.

Nous avons tenté de greffer des moelles malades dans la moelle fémorale de rats sains. L'expérience n'a été faite que huit fois. Elle ne nous a pas fourni de résultats probants. Mais on sait la difficulté de ces transplantations. De nouvelles recherches sont ici indispensables. Il ne semble pas impossible qu'une telle greffe médullo-médullaire permette une reproduction valable de la maladie.

EN RÉSUMÉ : *nos essais de transmission de la maladie provoquée par le goudron sont restés négatifs, quel que soit le matériel inoculé (sang, moelle, rate), quelle que soit la voie d'inoculation (intra-musculaire, intra-veineuse, intra-médullaire).*

(1) Nous avons à plusieurs reprisesensemencé sur divers milieux des émulsions médullaires. Ces médullo-cultures sont restées négatives

CHAPITRE VIII

De la stérilité des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron.

Les injections intra-médullaires de goudron ne provoquent pas seulement les modifications sanguines, médullaires et spléniques que nous avons relatées. Elles semblent capables de provoquer des désordres lointains portant sur des fonctions, sur des organes apparemment indépendants du système hémato-poïétique.

Les fonctions de reproduction, en particulier, sont troublées avec une particulière fréquence. Nous nous sommes attaché à l'étude de ces troubles et de leurs conditions.

Les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron ne se reproduisent plus. Le fait nous avait frappé dès nos premiers essais ; les expériences ultérieures ont montré que ce fait était constant. La reproduction rapide des rats témoins de l'élevage forme un contraste frappant avec la stérilité des rats traités par le goudron. Le tableau suivant rend bien compte de cette opposition.

	1932. Début de l'élevage	1935
Rats ne recevant pas de goudron	2 rats de 1933 à 1935	Plus de 500 naissances depuis 1932 de 1933 à 1935
Rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron	354 rats mis en expérience	Aucune naissance

Les rats des deux groupes sont élevés dans les mêmes conditions ; les uns et les autres vivent dans des cages en groupes de 6 à 10. La proportion des mâles et des femelles varie et n'est pas la même dans tous les groupes ; en moyenne on trouve dans chaque cage un tiers de femelles et deux tiers de mâles ; les rates pleines sont isolées aussitôt leur gestation reconnue.

Dans les séries formées d'animaux soumis aux injections intra-médullaires de goudron, non seulement nous n'avons jamais vu survenir de naissance, mais encore les autopsies ne nous ont jamais montré qu'une femelle fût gravide, que ces autopsies portassent sur les animaux ayant succombé à l'hématopathie déclenchée par le goudron ou sur ceux morts d'une cause intercurrente. Notons enfin que de nombreux individus dans ces élevages inféconds ne sont pas cachectiques, et que certains d'entre eux ne présentent pas de troubles hématiques.

Nous avons cherché à préciser si cette stérilité était le fait des mâles, des femelles ou des uns et des autres. Les recherches expérimentales et histopathologiques nous ont fourni des résultats concordants.

Etude expérimentale. — Nous nous sommes proposé d'apprécier la fécondité respective d'élevages mixtes réalisés en croisant, d'une part, des rats sains avec des rates soumises aux injections intra-médullaires de goudron, et, d'autre part, des rates saines avec des rats traités par le goudron.

A cet effet, 12 rats (6 mâles et 6 femelles, formant la 15^e série) sont mis en expérience et soumis, selon la méthode habituelle, aux injections intra-médullaires de goudron ; du 6 avril au 20 mai 1934, tous les quatre jours est faite dans la moelle fémorale une injection d'un mélange huile d'œillette-goudron. Les premiers troubles hématiques apparaissent du 1^{er} au 10 mai et, le 10 juillet, ont atteint leur plein développement.

Des 6 mâles, 3 présentent une érythroleucémie, 2 une polyglobulie sans atteinte importante des éléments blancs, 1 enfin garde un sang normal.

Des 6 femelles, 2 ne montrent pas d'altérations notables, les 4 autres présentent des troubles considérables réalisant chez deux animaux une forme polyglobulique et érythroblastique,

chez le troisième animal, une forme érythroleucémique, chez le dernier, enfin, une forme leucoblastique avec hyperleucocytose considérable sans réaction sensible des éléments rouges.

Le 10 juillet deux séries nouvelles sont formées. La première (15^e série A) réunit les 6 mâles de la 15^e série et 6 femelles saines de 4 à 5 mois.

La seconde, 15^e série B, réunit les 6 femelles de la 15^e série et 6 mâles sains de 6 mois.

Les animaux sont mis au régime habituel des rats de l'élevage. Les injections de goudron arrêtées le 20 mai ne seront pas reprises. On surveille avec soin les femelles. Le bilan de l'expérience est fait en novembre.

	En juin		En novembre		Bilan des naissances
	Mâles	Femelles	Mâles	Femelles	
15 ^e série A	6 ayant reçu les injections de goudron dont : 3 érythroleu- cémiques 2 polyglobuli- ques 1 normal	6 saines	5 survivants 1 érythroleu- cémique 1 polyglobuli- que (en régres.)	6 survivantes (1 mort ino- pinée)	3 gestations 2 portées sur- vivant com- prenant au total 8 rats dont le sang n'est pas al- téré.
15 ^e série B	6 sains	6 ayant reçu les injections de goudron dont : 1 érythroleu- cémique 2 polyglobuli- ques 1 leucémique 2 normales	4 survivants 2 morts acci- dentelles	4 survivantes 1 érythroleu- cémique 2 polyglobuli- ques 1 normale	Aucune naissance

La série 15-A est alors réduite à 7 animaux adultes.

Une des femelles saines a succombé sans qu'on pût découvrir à l'autopsie la cause de sa mort.

Quatre des mâles ayant reçu les injections intra-médullaires de goudron sont morts : l'autopsie montra chez trois d'entre eux,

les lésions habituelles de la moelle et dans un cas une infiltration leucoblastique de la rate. Le quatrième ne présentait pas d'altérations viscérales ou sanguines notables.

Deux de ces mâles survivent : chez l'un le syndrome érythro-leucémique observé en juin persiste sans modification notable ; chez l'autre, qui présentait une forme polyglobulique, les troubles hématologiques tendent à s'amender. (Nous avons déjà noté l'existence de ces formes spontanément curables des hémato-pathies provoquées par le goudron.)

Trois rates sur cinq ont donné naissance à des rats. Une des portées fut tout entière détruite accidentellement peu après la naissance. Mais les deux autres portées comprenant respectivement 5 et 3 animaux ont pu être parfaitement élevées. Ces rats issus du croisement d'une mère saine et d'un père érythro-leucémique ou polyglobulique ne se montrèrent pas différents des rats témoins de même âge étudiés au hasard dans l'élevage. L'un d'entre eux, sacrifié peu après sa naissance, ne présentait ni altérations médullaires, ni altérations spléniques. Le sang des autres était normal et resta normal. Trois d'entre eux soumis ultérieurement aux injections intra-médullaires de goudron réagirent comme les rats de souche banale.

Il n'est pas permis de tirer d'une étude aussi restreinte de conclusion formelle ; on peut pourtant noter que l'érythro-leucémie provoquée par le goudron ne paraît pas transmissible héréditairement.

La 15^e série B a été réduite à 8 éléments :

Deux des mâles sains ont succombé accidentellement ;

Deux femelles ayant reçu les injections de goudron sont mortes ; l'autopsie montra chez l'une une infiltration leucoblastique très intense de la moelle osseuse tandis que l'examen histologique le plus attentif restait négatif chez l'autre qui, de son vivant, avait, d'ailleurs, gardé une formule sanguine normale.

Quatre femelles survivent : chez l'une aucun trouble sanguin n'a été noté ; chez une autre le tableau du sang n'a guère varié de juin à novembre (f. polyglobulique et érythroblastémique), chez les deux autres une aggravation nette s'est manifestée tant du côté hématique (augmentation du nombre des globules rouges et blancs et du taux des formes anormales) que du côté

général. Les animaux sont amaigris, peu vifs ; ils succombent au début de novembre 1934.

Pendant toute la durée de l'expérience, aucune naissance ne s'est produite dans cette 15^e série B. On y constate la même stérilité absolue que celle qui est le fait des séries exclusivement formées d'animaux soumis aux injections de goudron.

Le tableau ci-dessus (p. 78) résume ces résultats expérimentaux ; on y lit le contraste que forment la fécondité observée dans la série 15 A et la stérilité observée dans la série 16 B. L'expérience aboutit à la conclusion suivante : les rats mâles soumis aux injections intra-médullaires de goudron, restent capables de procréer ; dans les mêmes conditions les femelles, au contraire, sont infécondes.

Etude histo-pathologique. — L'étude histo-pathologique des glandes génitales mâles et femelles semble confirmer ces premières données expérimentales.

A plusieurs reprises, nous avons prélevé les testicules et les ovaires d'animaux chez lesquels évoluaient une polyglobulie, une érythroleucémie, une leucoblastémie provoquées par le goudron.

Les testicules ne se montrent pas altérés. Leur volume, leur aspect, leur consistance ne sont pas modifiés et l'étude histologique les révèle en tous points identiques à ceux des rats sains de même âge.

L'utérus n'apparaît pas différent des utérus des femelles témoins. Les modifications macroscopiques de l'ovaire sont, en raison de ses dimensions normalement exigües, difficiles à apprécier.

L'étude histologique fournit les renseignements suivants :

Les altérations portent essentiellement sur la substance corticale.

A un faible grossissement déjà la structure apparaît modifiée. Les follicules peu nombreux et espacés sont noyés au sein d'un tissu scléreux. Ce tissu scléreux lui-même est dense en certains points, assez lâche en d'autres. Au plus fort grossissement, on précise l'état des follicules. Aucun d'entre eux n'est parvenu à maturité. La plupart sont de dimensions restreintes ; l'épithé-

lium folliculaire est pauvre en éléments. On ne constate cependant pas l'hypertrophie considérable des cellules thécales habituellement notée dans les follicules subissant l'atrésie physiologique.

Les corps jaunes enfin sont peu nombreux et peu développés.

La substance médullaire paraît peu altérée. Le développement normalement important chez la rate des cellules interstitielles de la moelle ovarienne n'est pas, d'ailleurs, sans gêner l'appréciation des modifications.

L'extrême variabilité de la structure de l'ovaire oblige à ne faire état qu'avec prudence des modifications constatées. Le nombre relativement restreint des examens que nous avons jusqu'à présent pratiqués, et l'importance des phénomènes d'atrésie folliculaire chez les rongeurs ne permettent pas d'accepter sans les plus expresses réserves les altérations signalées au niveau de la corticale. Nous croyons, cependant, qu'on peut considérer comme pathologiques les modifications suivantes :

- rareté des follicules sans prolifération excessive des corps jaunes ;
- atrophie de tous les éléments du follicule y compris les cellules thécales.

Les altérations ont été constamment retrouvées au niveau des quelques ovaires de rates soumises aux injections intramédullaires de goudron qu'il nous a été donné d'examiner. Et cette constance des modifications, s'opposant à la diversité des aspects trouvés chez les animaux sains témoins, souligne leur signification pathologique.

* * *

Ainsi l'introduction de goudron dans la moelle des os a pour conséquence une altération importante des fonctions génitales des femelles en expérience. L'étude expérimentale opposant la fécondité des mâles à la stérilité des femelles, l'étude histologique opposant l'intégrité des testicules à l'hypoplasie ovarienne s'accordent nettement et aboutissent à une conclusion identique. Le fait semble établi. Son interprétation est difficile.

Influence du mode d'application du goudron. — Il est légitime, en premier lieu, de se demander si le mode d'application du goudron influe ou non sur l'apparition de ces désordres ovariens.

Les applications cutanées répétées de goudron ne paraissent pas engendrer la stérilité des animaux badigeonnés.

Tout au moins cette stérilité n'a-t-elle été qu'exceptionnellement signalée. Sans doute MAISIN et DE SMEDT ont-ils mentionné la rareté de la grossesse chez les souris goudronnées ; ils ont vu la stérilité apparaître deux mois environ après le début des applications de goudron et persister deux mois après qu'on eût cessé ces applications ; ils signalent que les animaux stériles n'étaient pas cachectiques. REINHARD, THIBAUDEAU et CANDEE ont signalé l'infécondité de souris soumises à la fois aux badigeonnages de goudron et aux rayons X. Mais PARODI dès 1923, LECLoux, KROTKINA, dans des recherches à peu près contemporaines de celles de MAISIN et DE SMEDT ont, au contraire, observé avec une assez grande fréquence des grossesses chez les lapins et les souris soumis aux applications cutanées de goudron. BABÈS, étudiant chez les lapines les modifications viscérales consécutives aux badigeonnages de la peau par le goudron, a même noté l'augmentation considérable du volume des ovaires et la prolifération intense des cellules intersticielles de la médulla ovarienne.

Nous avons vu de même des grossesses survenir lorsque chez les rats de notre élevage, le goudron au lieu d'être introduit dans la moelle, était porté sur la peau ou sous la peau. Bien plus, une portée de trois ratons est née d'une rate qui recevait depuis deux mois et demi une injection intra-splénique de goudron toutes les semaines.

Les faits observés par MAISIN et DE SMEDT méritent certainement d'être rapprochés de ceux que nous avons relatés. Mais la stérilité est constante lorsque le goudron est introduit dans la moelle osseuse ; elle est fort inconstante pour le moins lorsque le goudron est appliqué sur la peau ou porté dans les viscères. Les troubles ovariens sont électivement provoqués, et avec une fréquence toute particulière, par l'introduction intra-médullaire de goudron.

Influence de la nature du corps injecté dans la moelle. — On en vient naturellement à se demander si les injections répétées de substances quelconques dans la cavité médullaire ne provoqueraient pas de désordres génitaux analogues à ceux dont le goudron paraît responsable. La question pour être résolue demande des recherches plus amples que celles dont nous pouvons dès maintenant apporter les résultats.

Nous notons simplement les faits suivants :

La fécondité des rats soumis à des injections intra-médullaires d'huile d'œillette pure, de silice, de sérum physiologique, d'extrait hépatique, de composés auriques, de cobalt ne paraît pas différente de celle des rats témoins.

Dans les séries de rats soumis aux injections intra médullaires, soit de benzol, soit d'indol, soit de folliculine, quelques gestations s'observent, mais elles sont moins fréquentes que celles observées dans le même temps chez les rats sains témoins.

A l'époque où ces expériences d'introduction intra-médullaires de substances diverses étaient conduites, la gestation ou l'absence de gestation n'étaient mentionnées que comme un fait intercurrent accessoire ; certaines des expériences n'ont peut-être pas été poursuivies assez longuement ; néanmoins le relevé comparatif, pour insuffisant qu'il soit, est significatif. Nul corps introduit dans la moelle osseuse ne provoque une stérilité absolue comparable à celle que provoque le goudron ; les corps qui semblent diminuer la fécondité sont justement ceux dont la formule chimique est voisine de celle du goudron.

* * *

Il paraît hasardeux de pousser plus loin l'analyse sans risquer des hypothèses aventureuses.

Nous n'avons pu jusqu'à présent étudier de façon suffisamment précise l'action du goudron sur les phénomènes œstraux ; de nouvelles recherches sont nécessaires que nous nous proposons de poursuivre. A la lumière de ces premières données expérimentales, il est, toutefois, permis de confirmer les rapports intimes qui unissent le goudron et les fonctions génitales, d'en-

trevoir entre la moelle osseuse et l'ovaire une corrélation fonctionnelle.

1^o Aussitôt réussis l'isolement et la synthèse des constituants cancérigènes du goudron, on fut frappé du fait que les deux carbures dont l'action cancérigène est la plus intense, le 1-2 benzopyrène et le 5-6 cyclopenténo, 1-2 benzanthracène possèdent en même temps des propriétés œstrogènes. COOK et DOODS, COOK, DODDS et EWETT mirent en évidence l'analogie des propriétés physiologiques des hormones œstrogènes et des carbures cancérigènes et établirent également les relations très nettes qui existent entre les constitutions chimiques des unes et des autres. La portée de cette découverte a été soulignée par M. GIRARD qui rappelle que les tissus cancéreux ont une teneur anormalement élevée en substance œstrogène (LEWE, ENGEL), par MM. SAN-NIE et THUHAUT.

Plus récemment, M. LACASSAGNE signale qu'en traitant les souris mâles par les injections de folliculine, il constate chez ces animaux l'apparition en proportion élevée d'adénocarcinome mammaire type de tumeur exceptionnel chez les souris mâles.

Les conclusions auxquelles aboutissent nos essais conduisent à envisager le problème sous un angle différent ; seules elles ne permettraient pas d'émettre une opinion définitive. Elles prennent toute leur valeur lorsqu'on les rapproche des notions que nous venons de rappeler. Il est remarquable que l'ovaire soit électivement frappé par le goudron. Partis d'une constatation fortuite, nous arrivons à concevoir une liaison, une interaction entre les agents chimiques cancérigènes et les fonctions génitales femelles. Ainsi se trouve apportée une confirmation sans doute accessoire mais qui n'est peut-être pas absolument négligeable à cette hypothèse qui voit un rapport important entre le dysfonctionnement génital et la genèse des tumeurs malignes.

2^o *Corrélation fonctionnelle médullo-ovarienne.* — On admet que la moelle osseuse subit l'influence des produits sécrétés par quelques organes comme la thyroïde et surtout la rate. L'action de la thyroïde ressort des recherches de C. et C. PARRON qui ont observé une suractivité de la moelle osseuse après injection d'extrait thyroïdien. Le rôle de la rate paraît plus important ;

aux constatations expérimentales s'ajoutent ici certains faits signalés chez l'homme, telle la fréquence des réactions médullaires au cours des maladies hépatoliénales (EPPINGER), des cirrhoses (NÆGELI, ROSSIER).

« Il est probable, écrit le professeur ROGER, que d'autres hormones agissent sur la moelle osseuse ; on peut supposer une action des hormones génitales qui rendrait compte des modifications de la taille chez les eunuques mais aucune expérience n'a été faite dans ce sens. »

A maintes reprises on a voulu faire jouer à un désordre endocrinien un rôle important dans l'étiologie des maladies sanguines, des leucémies, de l'agranulocytose ; mais il s'agit là de pures hypothèses qu'il n'a jusqu'à présent pas été possible de confirmer.

Les faits, les hypothèses que nous venons de rappeler brièvement tendent tous à montrer l'influence sur la moelle des diverses glandes à sécrétions internes. L'action réciproque de la moelle sur ces divers organes n'a pas été envisagée ; elle paraît probable à M. ROGER, mais aucune expérience — écrit-il — ne peut être citée en faveur de cette hypothèse.

Les expériences que nous avons relatées, la comparaison que l'on peut faire entre la stérilité absolue des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron et la fécondité relative de ceux chez lesquels le goudron est appliqué en d'autres organes, conduisent à admettre l'existence d'une corrélation fonctionnelle entre la moelle osseuse et les ovaires, et semblent montrer l'origine médullaire de certains troubles ovariens. Ce rapport médullo-ovarien ne saurait être formellement affirmé sur la foi de ces seules données expérimentales. Il ne paraît guère avoir été auparavant remarqué, mais l'examen de la moelle osseuse est très rarement fait lorsqu'il ne s'agit pas d'une maladie du sang ou des organes hématopoïétiques. Il serait intéressant de chercher à préciser son état chez des femmes stériles ou souffrant d'importantes lésions ovariennes ; peut-être des constatations anatomo-cliniques viendraient-elles confirmer l'existence de cette synergie médullo-ovarienne que nos essais expérimentaux nous ont permis de saisir fortuitement et que seules des expériences plus longues, plus complètes, s'efforçant

d'analyser le trouble génital produit, permettraient de certifier sans erreur.

Si même l'on suppose admise cette synergie médullo-ovarienne, on ne conçoit pas aisément la nature de la relation qui unit les deux organes. On doit se contenter de souligner les faits qui pourront servir de bases aux hypothèses ultérieures de travail :

1° De tous les corps introduits dans la moelle osseuse le goudron est le seul capable d'agir nettement sur les fonctions ovariennes. La corrélation médullo-ovarienne n'est mise nettement en évidence que par l'emploi de goudron ;

2° Les lésions ovariennes chez les animaux soumis aux injections intra-médullaires de goudron ne sont pas associées à d'autres dégénérescences viscérales. Sans doute, dans un certain nombre de cas, on relève des foyers d'infiltration érythroblastique ou leucoblastique au sein de la rate ou du foie ; mais ces infiltrations leucémiques des viscères sont inconstantes et dans les cas où nous avons constaté les lésions ovariennes, les poumons, les reins ne présentaient pas d'altérations qui méritassent d'être retenues.

L'atteinte ovarienne est vraiment élective et spéciale. Au surplus, la netteté et la constance du trouble fonctionnel : à savoir, la stérilité ne permet pas de douter du caractère électif de ce retentissement ovarien ;

3° La stérilité n'est pas exclusivement le fait des animaux présentant des troubles hématiques graves. Il n'est pas de lien absolu entre le syndrome érythroleucémique et l'infécondité. On sait, en effet, que les altérations du sang sont loin d'être constantes chez les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron. En revanche, l'hyperplasie médullaire est plus fréquente et la moelle normalement assez active du rat, prolifère, s'hyperplasie sous l'influence du goudron.

En somme, hyperplasie médullaire, stérilité sont les deux phénomènes observés avec la plus grande fréquence après injection intra-médullaire de goudron. Peut-être le rapprochement que nous esquissons est-il fortuit. Peut-être aussi les deux phénomènes sont-ils liés.

■

Il serait téméraire de se prononcer et en définitive, deux hypothèses différentes peuvent expliquer le curieux trouble génital que nous avons observé.

On peut supposer que c'est le goudron lui-même qui, indépendamment de tout trouble myélo-hématique, va agir sur l'ovaire. Il faudrait admettre que la voie médullaire d'introduction favorise le transport du goudron au niveau des ovaires ou tout au moins l'action du goudron sur les ovaires. Des recherches histochimiques fourniraient peut-être la preuve de cet apport du goudron aux organes génitaux.

On peut aussi concevoir que l'action du goudron est indirecte. Il déclenche une hyperplasie médullaire et cet hyperfonctionnement de la moelle retentit sur les ovaires soit par un mécanisme hormonal, soit par un mécanisme nerveux.

Les essais que nous nous proposons de poursuivre nous permettront peut-être de pousser plus loin la connaissance de ces troubles assez mystérieux.



DEUXIÈME PARTIE

Nos recherches, pour la plupart, ont eu pour objet l'étude, chez le rat blanc, des effets des injections intra-médullaires de goudron. Ultérieurement, nous avons tenté d'apprécier :

1° Les réactions de quelques espèces animales à ces mêmes injections intra-médullaires de goudron.

2° Les désordres provoqués chez le rat blanc par les injections intra-médullaires de diverses substances.

3° Les modifications hématiques consécutives à l'introduction de goudron, non plus dans la moelle, mais dans la rate, les ganglions lymphatiques.

Ces divers essais n'ont porté que sur un nombre relativement restreint d'animaux, on ne saurait faire, sans réserve, état des réactions observées. Certaines d'entre elles pourtant nous ont permis des conclusions intéressantes encore que fragmentaires. Nous les tenons surtout pour des expériences témoins permettant de mesurer le rôle de l'espèce animale mise en expérience, du corps injecté, de la voie d'introduction.

CHAPITRE IX

Réactions de diverses espèces animales aux injections intra-médullaires de goudron.

Rat gris. — 7 rats gris ont été mis en expérience. 4 d'entre eux sont morts peu après le début des injections de goudron. Les 3 autres ont survécu assez longtemps pour qu'on puisse chez eux apprécier les effets des injections intra-médullaires de goudron.

De ces trois survivants, l'un succomba au 75^e jour de sa captivité sans avoir présenté de troubles hématiques, sans que sa moelle parût altérée. Chez les deux autres évoluèrent des syndromes érythroleucémiques typiques. Voici par exemple la formule sanguine du rat gris n° 2, 25 jours après le début du traitement.

G. R. 12.100.000 ; G. B. 48.000 ; anisocytose avec mégaloctose prédominante ; polychromatophilie manifeste ; hématies nucléées 19 % leucocytes (dont 14 normoblastes, 5 mégablastes).

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 3 ; myélocytes neutrophiles, 11 ; lymphocytes, 59 ; monocytes, 10 ; cellules de type leucoblastique, 17.

La durée maxima de survie a été de 77 jours, mais on sait comme ces rats gris supportent mal la captivité.

Dans les deux cas, les lésions médullaires consistaient en une infiltration leucoblastique très importante comparable à celle décrite comme « image leucoblastique » chez le rat blanc.

Souris blanche. — Dès l'époque où nous avons constaté chez

le rat, les remarquables effets des injections intra-médullaires de goudron, nous avons tenté de produire chez la souris par la même méthode des troubles identiques.

La grande plasticité des organes hématopoiétiques de la souris, leur sensibilité, mise en valeur par de nombreux expérimentateurs, aux agents toxiques et infectieux les plus divers laissaient sans trop de présomption espérer le succès de ces essais.

En fait, les difficultés techniques se sont révélées telles qu'elles n'ont permis d'enregistrer que des réponses irrégulières.

Les dimensions réduites, la relative fragilité des os longs de la souris gênent considérablement les trépanations répétées. Nous avons fait préparer des aiguilles spéciales, faiblement biseautées et acérées comme celles employées pour le rat, mais d'un calibre plus étroit (4/10 mm.). Les déboires restent fréquents : fractures, non pénétration de l'aiguille dans l'os, perforation osseuse de part en part.

51 souris, mâles et femelles, âgées de 3 à 11 mois ont été mises en expériences entre septembre 1933 et avril 1934. Ces souris provenaient du même élevage, élevage dans lequel nous n'avons jamais décelé de leucémies spontanées. Les injections d'huile goudronnée ont été faites une fois par semaine selon le mode décrit chez le rat. Nous avons tenté d'injecter les mêmes doses que celles injectées au rat ; le reflux fréquent du goudron par l'orifice de trépanation ne permet qu'une grossière approximation.

De ces 51 souris, 19 seulement peuvent être retenues.

10 sont mortes lors des premières injections de goudron ;

22 n'ont reçu le goudron que de façon irrégulière et incertaine soit que des fractures multiples aient obligé à surseoir aux injections intra-osseuses, soit qu'à maintes reprises le goudron ait été injecté dans les tissus musculaires et cellulaires péri-osseux.

Parmi les 19 souris soumises avec une relative régularité aux injections intra-médullaires de goudron :

7 n'ont présenté aucun trouble hématologique tandis que chez les 12 autres se manifestaient des désordres sanguins, les uns immédiats, les autres tardifs.

Réactions immédiates. — Les réactions immédiates ont été notées chez 8 animaux. Dans la journée qui suit l'injection intra-médullaire de goudron, le nombre des leucocytes augmente, atteint 30, 40.000, dans un cas 55.000. La formule leucocytaire le plus souvent ne se modifie pas, la prédominance mononucléaire persiste ; dans un cas la leucocytose réactionnelle s'est accompagnée d'une polynucléose neutrophile notable. Les globules rouges ne sont pas modifiés.

Cette leucocytose est éphémère le plus souvent et disparaît en un ou deux jours.

Les injections ultérieures de goudron tantôt restent sans effet (4 cas), tantôt provoquent une leucocytose identique (4 cas). Dans deux cas des désordres tardifs et durables sont apparus chez des souris qui avaient présenté ces troubles immédiats.

Réactions tardives et durables. — Chez 6 souris, nous avons vu évoluer des troubles sanguins d'apparition tardive, de marche subaiguë assez comparables en nature sinon en importance à ceux notés chez le rat.

Les modifications sanguines apparaissent plus tardivement que chez le rat, 30 à 35 jours en moyenne.

Dans trois cas évolua une *polyglobulie modérée*. Le nombre des globules rouges vers le 30^e jour atteint soudain 10.000.000. Il se maintint autour de ce chiffre pendant trois semaines dans un cas, cinq semaines dans le second, six semaines dans le troisième ; puis l'animal succomba.

L'érythroblastose resta modérée dans deux cas (6 % - 8 %) ; elle faisait défaut dans le troisième. Les globules blancs n'étaient pas modifiés.

Chez 2 autres souris le trouble essentiel consistait en une augmentation du nombre des globules blancs. Survenue après chaque injection dès le début de l'expérience, mais toujours de façon éphémère, la leucocytose devint durable, chez une souris après la 4^e injection, chez l'autre après la 5^e injection de goudron. La leucocytose n'atteignit pas les chiffres considérables notés chez le rat ; dans un cas, le maximum du nombre des globules blancs fut 40.000, dans l'autre 48.000. La formule sanguine ne fut pas modifiée. Dans un cas aucune forme anormale

n'apparut dans le sang ; dans l'autre on comptait 4 à 5 cellules leucoblastiques pour 100 lors des stades ultimes de la maladie. La mort survint, dans les 2 cas, dans la cachexie 4 semaines après le début des troubles hématiques.

Chez une seule souris évoluèrent à la fois une polyglobulie et une leucocytose. Ces deux troubles débutèrent ensemble 35 jours après le début des injections de goudron. Le nombre des globules rouges oscilla autour de 9 millions ; le nombre des globules blancs atteignit 38.600. Sur les lames de sang, on notait d'assez abondantes hématies nucléées (12 à 15 % leucocytes) ; des polynucléaires un peu plus nombreux qu'il n'est habituel chez la souris (30 à 40 %), une très faible proportion de cellules leucoblastiques (1 à 2 %), de nombreux mononucléaires normaux. L'animal succomba 24 jours après le début des troubles.

A l'autopsie, la rate dans quatre cas est normale ; dans deux cas, elle semble modérément hypertrophiée (2 fois son volume normal) et on y découvre des foyers assez nombreux de métaplasie myéloïde avec amas leucoblastiques et myélocytiques ; mais de tels foyers sont de constatation relativement commune chez la souris. Il importe d'être très circonspect dans leur interprétation.

La moelle humorale dans trois cas ne nous a pas paru différente de celle des souris saines de même âge ; dans cinq cas, l'hyperplasie cellulaire très développée, l'infiltration de tout le tissu médullaire, par de grandes cellules leucoblastiques ou hémocytoblastiques, abondantes, pressées les unes contre les autres, ne laissant place pour aucune autre forme cellulaire, étaient assez particulières et rappelaient les lésions médullaires constatées chez le rat.

EN RÉSUMÉ : *de pratique malaisée, les injections intra-médullaires répétées de goudron provoquent chez la souris des troubles hématiques assez comparables par leur nature (polyglobulie, leucocytose), par leur apparition tardive, par leur évolution subaiguë à ceux décrits chez le rat, mais en différant par leur inconstance et surtout l'augmentation moins grande du nombre des éléments figurés et la très faible proportion des éléments anormaux.*

Le nombre restreint des animaux mis en expérience, la fré-

quence des variations sanguines spontanées obligent à la plus grande circonspection dans l'interprétation de ces troubles. Nous nous bornons à les relater sans prétendre trancher de leur nature fortuite, purement réactionnelle, ou réellement hyperplasique, leucémoïde.

Souris mises en expérience 54 :

12 mortes précocement.

23 soumises inconstamment et irrégulièrement aux injections de goudron.

19 soumises régulièrement aux injections de goudron.

7 : aucun trouble.

8 : leucocytose immédiate.

— éphémère et isolée chez 4 ;

— éphémère et répétée chez 2 ;

— d'abord éphémère puis durable chez 2.

6 : réactions sanguines durables :

3 polyglobulies ;

2 leucocytoses ;

1 polyglobulie et leucocytose.

Lapins. — Nous n'avons pu mener à bien nos expériences chez le jeune lapin. La trépanation chez lui est facile que l'on emploie un trépan ou une grosse aiguille. Mais l'injection intra-médullaire de goudron est très mal supportée. Les 6 lapins mis en expérience sont tous morts dans les 15 jours qui suivirent la première injection.

Deux sont morts immédiatement après la première injection. Deux autres quelques jours après la première injection sont devenus si cachectiques qu'on n'ose pas renouveler l'injection de goudron. Ils succombèrent en 10 à 12 jours.

Chez deux autres enfin apparut le soir de la deuxième injection un grand syndrome hémorragique ; hémorragies au point d'injection, épistaxis, hémorragies anales. La mort survint en 48 heures. L'autopsie révéla de nombreux foyers hémorragiques viscéraux, hépatiques, pulmonaires. La moelle osseuse était hémorragique et l'infiltration de sang ne permettait de mettre en évidence d'autres lésions.

Chez ces six lapins les éléments figurés du sang étaient restés normaux. Chez l'un des deux qui présentèrent ce syndrome, le nombre des plaquettes était légèrement abaissé (300.000) ; chez l'autre, il était tout à fait normal (520.000).

Ces accidents répétés et constants survenant en dépit de précautions minutieuses et bien que la dose de goudron injectée soit minime, nous ont obligés à arrêter ces essais. La très grande sensibilité du lapin au goudron (puisque'il est un des animaux chez lesquels les cancers cutanés sont le plus facilement provoqués) faisait l'intérêt de ces tentatives expérimentales. Elle explique peut-être les accidents constatés. Il est plus légitime d'incriminer la fragilité du jeune lapin aux diverses agressions toxiques ou infectieuses.

Tout récemment, un expérimentateur italien, E. TOSSATI, s'inspirant des constatations que nous avons pu faire chez le rat, a étudié chez le lapin les effets des injections intra-médullaires de goudron. Utilisant des animaux relativement âgés (1 an), il a pu les maintenir en vie pendant 5 mois. Les injections de goudron étaient faites dans la moelle fémorale et répétées tous les 15 jours.

Les altérations sanguines et médullaires ont été très comparables chez les 5 lapins mis en expérience. Dans tous les cas, on notait des modifications importantes des éléments rouges : polychromasie, réticulocytose et surtout apparition dans le sang circulant d'hématies nucléées nombreuses et variées (normoblastes, mégalo blastes, corps de Jolly). Le nombre des globules rouges s'éleva dans un cas jusqu'à 9.000.000, dans les autres cas son augmentation fut plus modérée ; 2 lapins présentèrent même une anémie transitoire qui se répara vite. Du côté des globules blancs au contraire, les modifications portaient plus sur la quantité des éléments que sur leur qualité. Le nombre des leucocytes s'éleva dans tous les cas régulièrement pendant le cours de l'expérience ; cette augmentation régulière et constante fut de peu d'amplitude, amenant la leucocytose de 9.000 à 22.000. Dans un cas cette leucocytose s'accompagna d'une leucoblastémie notable, dans deux cas de myélocythémie.

Les lésions médullaires étaient de deux ordres, d'une part

on observait des foyers érythroblastiques et myélocytiques à distance du point d'injection du goudron ; d'autre part on pouvait assister au voisinage de ce point d'injection à la résorption du goudron, le corps étranger étant d'abord émietté en particules très petites puis inclus dans de grands macrophages. Une zone de prolifération conjonctive, une couronne de cellules géantes entourent souvent ces foyers macrophagiques. La rate, le foie, ne sont pas altérés. Les poumons sont souvent chargés de particules de goudron.

Les 5 lapins ont succombé après 5 mois. Ils ne se sont pas reproduits pendant cette période. Aucune femelle à l'autopsie n'était gravide. Cette stérilité mérite d'être rapprochée de celle que nous avons observée dans nos élevages de rats.

EN RÉSUMÉ : très mal supportées par le jeune lapin qui succombe rapidement après avoir parfois présenté un syndrome hémorragique grave, les injections intra-médullaires de goudron sont mieux tolérées par le lapin plus âgé et provoquent chez lui des troubles sanguins (érythroblastose, leucocytose) et médullaires (foyers érythroblastiques et myélocytiques) peu intenses mais de même nature que ceux observés chez le rat.

Cobaye. — Chez le cobaye, l'injection intra-médullaire est facile que l'on emploie le trépan ou que l'on se serve d'aiguilles identiques à celles employées chez le rat. L'introduction de goudron dans la moelle osseuse est bien tolérée. On ne voit pas survenir d'accidents post-opératoires précoces comparables à ceux notés chez le lapin.

Nous avons mis en expérience 12 cobayes de 250 gr. Les éléments figurés du sang ne furent modifiés ni en nombre ni en qualité. Un cobaye seul (n° 7) présenta après 34 jours une érythroblastose. Modéré d'abord (3 %), le taux des érythroblastes augmenta très lentement jusqu'à 8 %, maximum modeste auquel il se tint pendant le reste de l'évolution. Cette érythroblastose modérée resta isolée ; le nombre des globules rouges oscilla entre 4 millions 200.000 et 4.850.000, chiffres normaux chez le cobaye ; on ne constata pas de désordres leucocytaires.

Chez 8 des 12 cobayes, l'état général, le poids, la vivacité ne furent en rien altérés par les injections de goudron.

Les 4 autres cobayes commencèrent à maigrir 5 à 6 semaines après le début des injections de goudron. L'amaigrissement augmenta rapidement. Tous quatre succombèrent 4 à 5 semaines après que l'état général eut commencé à décliner, c'est-à-dire 2 mois environ après le début de l'expérience. Dans ce groupe on comptait à côté du cobaye n° 7 qui présenta une légère érythroblastose, 3 animaux dont le sang resta obstinément normal.

Chez aucun des 12 cobayes (les 8 cobayes restés sains ont été sacrifiés 4 mois après le début des injections de goudron), nous n'avons constaté de lésions spléniques.

Chez les 8 cobayes restés sains et sacrifiés, la moelle humérale et la moelle fémorale ne montraient pas d'altérations ; on ne retrouvait pas de goudron au niveau de la moelle fémorale.

Chez les 4 cobayes morts spontanément, existaient des lésions médullaires assez comparables à celles observées chez le rat ; le polymorphisme cellulaire habituel était remplacé par une infiltration de cellules érythroblastiques ; ces hématies nucléées étaient de types divers : mégalo blastes, normoblastes ; nombreuses étaient les formes présentant des mitoses. Les hématies sans noyau étaient également nombreuses, mais on ne constatait pas de leucoblastes, pas de myélocytes, pas de polynucléaires ; ou tout au moins il fallait parcourir de nombreux champs pour découvrir quelques éléments de la série blanche.

La très grande richesse cellulaire de la moelle du cobaye, plus active encore que celle du rat, oblige à une grande prudence dans l'interprétation de ces résultats ; il est possible que de telles images d'érythroblastose médullaire puissent être rencontrées chez le cobaye normal ; à vrai dire les quelques examens faits chez des cobayes sains ne nous les ont jamais montrées.

Cette réserve légitime énoncée, il est permis de confronter aux troubles cliniques les constatations anatomiques et de noter que les seuls cobayes qui succombèrent présentèrent des images médullaires singulières. La discrète érythroblastose survenue chez l'un d'entre eux doit aussi être retenue. Si l'on considère comme pathologiques les aspects médullaires, et cette légère érythroblastose, on en vient à concevoir la maladie provoquée

chez le cobaye par les injections intra-médullaires de goudron, comme une forme particulière essentiellement médullaire des hémopathies provoquées par le goudron.

Les lésions systématisées de toute la moelle osseuse, l'altération de l'état général, l'absence ou la discrétion du retentissement hématique sont les caractères de cette variété dont l'étude des troubles présentés par le rat nous a déjà montré quelques exemples. Il s'agit d'une érythroblastose médullaire subaiguë anérythroblastémique ou faiblement érythroblastémique. Rare chez le rat, cette forme — pour autant qu'on puisse en juger sur un nombre aussi réduit d'animaux — est la seule observée chez le cobaye.

EN RÉSUMÉ : *les injections intra-médullaires de goudron provoquent parfois chez le cobaye le développement d'une maladie subaiguë, fatale, caractérisée cliniquement par l'amaigrissement, anatomiquement par une érythroblastose médullaire et qu'il est permis de considérer comme une forme purement médullaire des hémopathies hyperplasiques provoquées par le goudron.*

Cobayes mis en expérience	Cobayes n'ayant présenté aucun trouble clinique, aucune lésion anatomique	Cobayes ayant présenté de l'amaigrissement des lésions médullaires sans troubles sanguins	Cobayes ayant présenté amaigrissement, lésions médullaires et érythroblastémie
12	8	3	1

Chat. — 5 jeunes chats ont été soumis aux injections intra-médullaires de goudron. Le goudron est introduit dans la cavité tibiale après trépanation au trépan. Les injections intra-médullaires sont répétées toutes les semaines. On injecte chaque fois 1/10 de centimètre cube environ de goudron. Un des chats est mort subitement peu après la deuxième injection.

Les quatre autres chats se sont progressivement cachectisés et sont morts 25, 30, 35 et 38 jours après le début de l'expérience.

A aucun moment on ne décèla chez eux de troubles héma-

tiques. La moelle avait son aspect habituel ; on notait dans les quatre cas la persistance du goudron dans la cavité médullaire.

Chien. — Trois jeunes chiens ont été mis en expérience dans les mêmes conditions que les chats.

Un chien est mort 48 heures après la seconde injection ; l'autopsie montre un gros foyer d'apoplexie pulmonaire consécutif vraisemblablement à une injection intra-vasculaire de goudron.

Le second chien devint rapidement cachectique et succomba 24 jours après le début de l'expérience.

Le troisième chien supporta sans présenter le moindre trouble apparent les injections de goudron.

Les éléments figurés du sang de ces trois animaux ne furent à aucun moment modifiés. La moelle osseuse des deux premiers chiens (les seuls autopsiés) ne paraissait pas altérée. Comme chez le chat on notait la persistance du goudron au sein de la moelle.

EN RÉSUMÉ : *les chats et les chiens (très peu nombreux) soumis aux injections intra-médullaires de goudron ne présentent aucun désordre hématique ni médullaire. Contrairement à ce qui est observé en règle générale chez le rat, le goudron reste sans se résorber dans la cavité médullaire.*

Singe. — *Etat leucémoïde et tuméfaction osseuse provoques chez le singe par les injections intra-médullaires de goudron.*

Trois singes mâles ont été mis en expérience, deux cercopithecus callithrix et un macacus-cynicus.

La technique des injections chez le singe est simple. Le tibia est aisément accessible. Après incision de la peau, écartement des muscles, le trépan perce l'os dans la région dia-épiphysaire. Une aiguille est introduite dans l'orifice de trépanation ; elle permet de porter le goudron au contact de la moelle. A chaque injection, on introduit ainsi 1/10 ou 1/5 de centimètre cube de la solution habituelle huile d'œillette-goudron. Les injections sont répétées deux fois par semaine ou une fois par semaine, alternativement dans l'un et dans l'autre tibia.

Même avec cette méthode prudente et ces doses minimales, les injections intra-médullaires de goudron sont très mal supportées. Deux singes (les deux callithrix) sont morts très rapidement : l'un succomba subitement 5 minutes après la seconde injection ; l'autre se cachectisa vite et mourut 17 jours après le début de l'expérience alors qu'il avait subi trois injections de goudron. Chez celui-ci comme chez celui-là l'autopsie ne révéla pas de lésions viscérales grossières.

Le troisième singe, au contraire, survécut 6 mois. L'histoire des troubles hématiques et osseux observés chez lui nous retiendra plus longtemps.

HISTOIRE CLINIQUE.

L'analyse des troubles cliniques et hématiques permet dans cette histoire morbide de distinguer quatre périodes : période de latence, période de leucocytose avec polynucléose, période anémique et leucémoïde, période terminale de cachexie et de tumeur.

1^o *Période de latence.* — La période de latence s'étend du 21 avril 1934, date du début de l'expérience, au 15 juin 1934. Les injections de goudron sont faites dans le tibia toutes les semaines (21 avril, 28 avril, 5 mai, 12 mai, 19 mai, 26 mai, 8 juin, 15 juin).

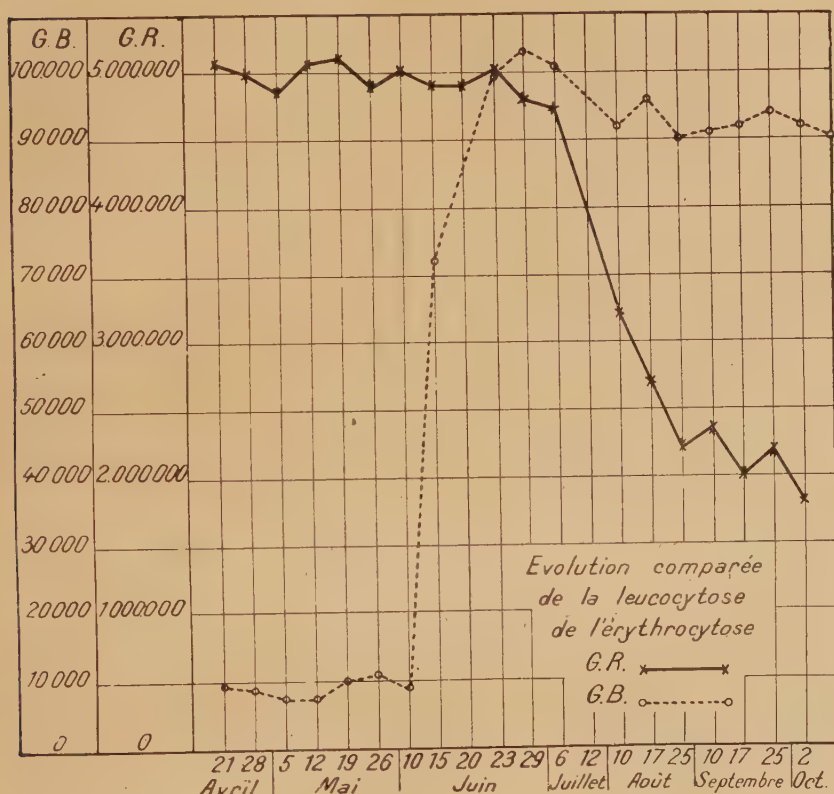
L'état général de l'animal reste excellent. On ne constate ni altération, ni modification des éléments figurés du sang.

Le tableau ci-joint montre bien l'amplitude minimale des variations de la formule sanguine. Notons seulement ici la formule sanguine du 21 avril et celle du 10 juin.

	21 avril (avant toute expérience)	10 juin
Globules rouges	5.100.000	5.000.000
Hémoglobine.....	95 %	
Globules blancs	9.000	8.500
Polynucléaires neutrophiles ..	71	69
Eosinophiles	0	1
Grands mononucléaires	2	3
Moyens mononucléaires	16	18
Lymphocytes	11	9

Nous avons à plusieurs reprises examiné le sang de l'animal dans les heures suivant l'injection intra-médullaire de goudron sans jamais découvrir de modification notable du nombre ou de la qualité des éléments.

2^e Période de leucocytose à polynucléaires. — Le 15 juin, le nombre des globules blancs s'est brusquement élevé à 70.000. Le 20 juin, on compte 100.000 globules blancs ; le 23 juin, 120.000. La constance de cette leucocytose ne permet pas de retenir l'hypothèse d'une erreur de technique qu'on avait d'abord envisagée devant cette surprenante transformation.

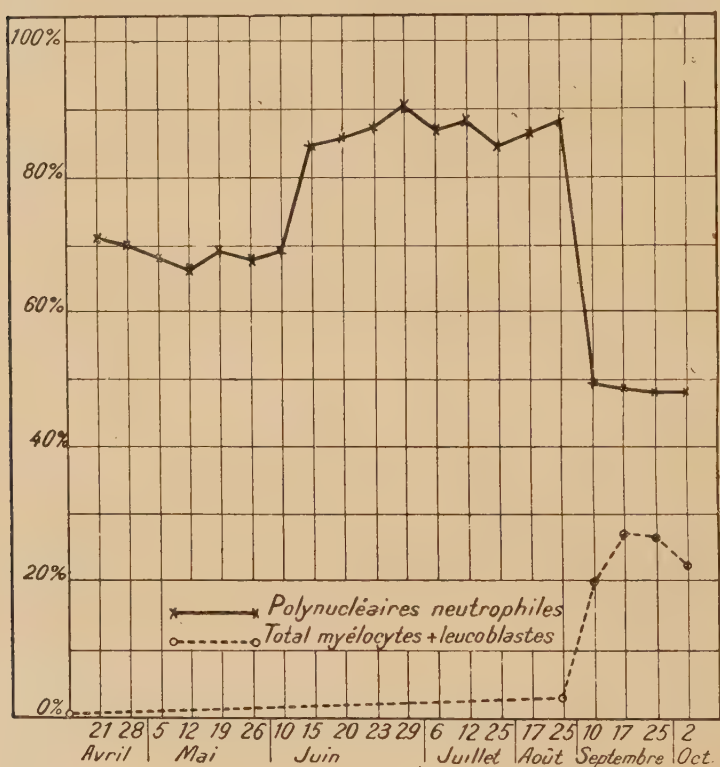


Graphique 6.

Au surplus, existent d'importantes modifications qualitatives. Le pourcentage des polynucléaires neutrophiles, s'est considérablement accru. Voici par exemple la formule leucocytaire le 23 juin :

Polynucléaires neutrophiles	88
Polynucléaire éosinophile.....	0
Moyens mononucléaires.....	10
Lymphocytes	2

Ces polynucléaires neutrophiles si nombreux (on en compte alors plus de 100.000 par mmc.) ne diffèrent pas des polynucléaires normaux observés sur les lames prélevées à la période précédente. Les granulations neutrophiles sont faiblement colorées. Ce fait est habituel chez le singe (JOLLY). Les cellules à 3, 4, 5 noyaux sont nombreuses ; la formule d'Arneth a le même aspect que chez le singe normal.



Graphique 7.

Cette leucocytose considérable et cette neutrophilie sont les seuls troubles constatés. Il n'est pas d'anémie. L'examen le plus attentif de la formule sanguine ne décèle pas d'hématies nucléées, pas de myélocytes, pas de cellules-souches.

L'animal ne maigrit pas ; ses muqueuses sont bien colorées ; pendant toute cette période qui s'étend du 15 juin au 10 août, il reste alerte, agile et même au début d'août il s'évade et on ne parvient à

lui faire regagner sa cage qu'après plusieurs heures de poursuite sur les toits du quartier.

La rate, les ganglions ne paraissent pas gros. Deux ponctions de la moelle osseuse humérale sont faites respectivement le 25 juin et le 10 juillet. On obtient les myélogrammes suivants :

	25 juin	10 juillet
Aspect général	Eléments peu nombreux	Eléments cellulaires plus nombreux
Globules rouges	nombreux	nombreux
Hématies nucléées	environ 5 % hématies	environ 10 % hématies
Leucoblastes	8	18
Myélocytes neutrophiles	11	19
Polynucléaires neutrophiles	73	56
Lymphocytes	8	7

Le 22 et le 29 juin sont encore faites les injections intra-médullaires de goudron. Elles sont ensuite suspendues. La formule sanguine, cependant, n'est nullement influencée par cet arrêt des injections. L'hyperleucocytose, la polynucléose neutrophile persistent considérables et isolées jusqu'au mois d'août.

3^e Période d'anémie et de myélocytose. — Le 10 août, pour la première fois, le nombre des globules rouges se montre nettement abaissé : 3.200.000.

L'état de l'animal est encore apparemment satisfaisant ; mais bientôt il va décliner. Dès le 20 août, on est frappé de la pâleur des téguments et des muqueuses. Cette pâleur ne va aller qu'en s'accroissant. Elle s'accompagne d'un amaigrissement manifeste. Le singe paraît fatigué, abattu, il ne proteste plus guère et se débat peu quand on l'examine.

On ne constate pas de splénomégalie, ni d'adénomégalies, mais la formule hémoleucocytaire se modifie notablement. Sans doute, l'hyperleucocytose persiste ; mais l'anémie est apparue et s'aggrave : le nombre des globules rouges tombe le 25 août à 2.200.000 ; et surtout aux côtés des polynucléaires neutrophiles, on relève sur les lames et en proportion notable des myélocytes neutrophiles, des cellules leucoblastiques, des hématies nucléées, ces divers éléments étant absolument comparables à ceux vus sur les frottis de moelle à la période précédente.

Le résultat de l'examen du 10 septembre exprime assez exactement l'aspect du sang pendant cette période qui s'étend du 10 août au 20 septembre :

Globules rouges, 2.320.000 ; Hémoglobine, 50 % ; Globules blancs,

	21 avril	28 avril	5 mai	12 mai	19 mai	26 mai	10 juin	15 juin	20 juin	23 juin	29 juin
Globules rouges.....	5.100.000	5.000.000	4.850.000	5.120.000	5.200.000	4.900.000	5.000.000	4.900.000	»	4.900.000	4.900.000
Hémoglobine	95 %	»	»	95 %	»	95 %	»	»	»	90 %	»
Globules blancs.....	9.000	8.500	7.000	7.500	10.000	11.000	8.500	70.000	100.000	120.000	105.000
Polynucl. neutrophiles..	71	70	68	66	69	68	69	85	86	88	89
Polynucl. éosinophiles..	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0	1
Grands mononucléaires.	2	2	3	2	1	2	3	2	2	1	2
Moyens mononucléaires.	16	15	14	15	17	13	18	12	11	10	6
Lymphocytes	11	12	13	16	13	16	9	1	1	1	2
Myélocytes neutrophiles.	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Leucoblastes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hématies nucléées.....	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mégaloblastes	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Normoblastes	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»	»
Plaquettes sanguines ..	450.000	»	»	»	»	»	»	430.000	»	»	420.000

	6 juillet	12 juillet	25 juillet	10 août	17 août	25 août	10 sept.	17 sept.	25 sept.	2 octobre
Globules rouges	5.000.000	4.800.000	4.750.000	3.200.000	2.650.000	2.200.000	2.320.000	2.000.000	2.200.000	1.820.000
Hémoglobine	90 %	90 %	90 %	75 %	65 %	55 %	50 %	50 %	50 %	40 %
Globules blancs	90.000	95.000	95.000	85.000	88.000	90.000	90.000	93.000	90.000	85.000
Polynucléaires neutrophiles	91	81	87	84	86	87	47	46	45	44
Polynucléaires éosinophiles	0	1	1	2	1	0	1	0	1	2
Grands mononucléaires	1	1	1	1	0	0	4	4	3	5
Moyens mononucléaires	4	8	9	11	13	10	17	16	16	18
Lymphocytes	4	1	2	2	0	3	10	8	8	10
Myélocytes neutrophiles	0	0	0	0	0	0	10	14	14	12
Leucoblastes	0	1 (?)	0	0	0	0	11	12	13	11
Hématies nucléées	0	0	0	1	1	0	6	8	6	5
Mégakarioblastes	»	»	»	1	»	»	4	3	3	3
Normoblastes	»	»	»	»	1	0	2	5	3	2
Plaquettes sanguines	»	»	»	350.000	»	»	380.000	»	»	»

90.000 ; Polynucléaires neutrophiles, 47 ; Polynucléaire éosinophile, 1 ; Grands mononucléaires, 4 ; Moyens mononucléaires, 17 ; Lymphocytes, 10 ; Myélocytes neutrophiles, 10 ; Leucoblastes, 11 ; Hématies nucléées, 6 (pour 100 leucocytes) ; mégaloblastes, 4 ; normoblastes, 2.

4^o *Période de cachexie et de tumeur.* — A partir du 20 septembre, la marche de la maladie paraît se précipiter. Le singe, dont les muqueuses sont blafardes, reste inerte, prostré dans un coin de sa cage. Il se nourrit à peine, maigrit considérablement au point d'atteindre un degré extrême de cachexie. Le 25 septembre, on réussit à palper la rate mais il est difficile de dire s'il s'agit d'une rate réellement augmentée de volume ou d'une rate normale que l'amàigrissement permet de percevoir. Le même jour, on constate une tuméfaction de volume modéré à l'union de 1/3 supérieur et du 1/3 moyen du tibia droit. Cette tuméfaction dure paraît appartenir à l'os ; elle n'est pas douloureuse.

Le 2 octobre, le singe est agonisant, la tuméfaction tibiale paraît avoir encore augmenté de volume. Un dernier examen hématologique fournit la réponse suivante :

Globules rouges, 1.820.000 ; Hémoglobine, 40 % ; Globules blancs, 85.000 ; Polynucléaires neutrophiles, 44 ; Polynucléaires éosinophiles, 2 ; Grands mononucléaires, 5 ; Moyens mononucléaires, 18 ; Lymphocytes, 10 ; Myélocytes neutrophiles, 12 ; Leucoblastes, 11 ; Hématies nucléées : mégaloblastes, 3 ; normoblastes, 2.

On décide de sacrifier l'animal.

ETUDE ANATOMIQUE.

Anatomie macroscopique. — En ouvrant la cavité abdominale, on est frappé de la minceur de la couche adipeuse pariétale qui a presque complètement disparu.

Il n'y a pas d'ascite.

Le *foie* est normal. La coupe ne montre pas d'anomalies.

La *rate* est modérément hypertrophiée, deux fois plus grosse, semble-t-il, que la rate des singes sains de même taille. Sa consistance, sa couleur, son aspect à la coupe ne paraissent pas modifiés.

Les poumons, le cœur, les reins, les testicules semblent normaux.

Les ganglions, tant dans les territoires externes (axillaires, inguinaux, cervicaux) que profonds (médiastinaux, rétropéritonéaux), ne sont pas hypertrophiés.

A l'union du 1/3 supérieur et du 1/3 moyen du *tibia droit* existe une *tumeur* qui repousse téguments et muscles sans cependant les ulcérer ; sa masse paraît deux fois plus volumineuse que l'articulation du genou toute voisine, dont elle est séparée par quelques centimètres d'os de calibre normal.



FIG. 8. — *Tuméfaction osseuse du tibia droit.*

A gauche, tibia droit.

A droite, tibia gauche.

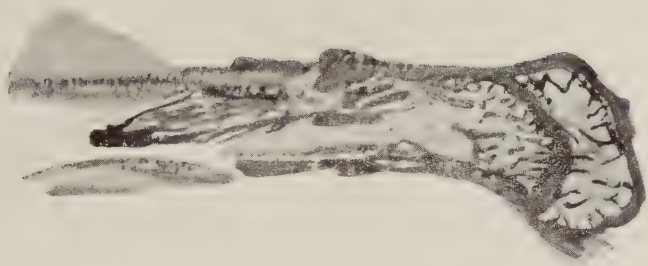


FIG. 9. — *Tuméfaction osseuse du tibia droit.*
(grossissement 2/1).

Cette tumeur est ronde et s'effile à ses deux extrémités qui sont l'une et l'autre nettement dans la continuité de l'os. Elle a pour grand axe l'axe du tibia et se développe à peu près également dans toutes les directions ; ceci tout au moins en dedans, en avant et en arrière, car en dehors elle est arrêtée par le péroné qu'elle touche et subluxée légèrement en dehors sans cependant l'éroder.

Une fois débarrassée des parties molles qui l'entourent et dont on la détache facilement (ces parties molles paraissent absolument saines et ne contiennent pas de goudron), la tumeur apparaît identique, dans sa couleur et dans son aspect, aux segments osseux sus et sous-jacents avec laquelle elle se continue, sans limite nette.

A la coupe transversale que l'on fait à sa partie moyenne, la tumeur apparaît aussi dure que le tibia gauche que l'on sectionne par comparaison au même niveau.

Trois zones apparaissent sur la surface de coupe :

Une zone externe, dure, large, gris foncé, osseuse ;

Une zone moyenne claire, molle, la moelle dont le calibre paraît plus large que celui de la moelle tibiale opposée ;

Une zone centrale noirâtre, formée par le goudron.

La photographie que nous reproduisons montre l'aspect du tibia après cette coupe transversale de la tumeur.

Les autres éléments du squelette sont macroscopiquement normaux. En particulier, le tibia gauche au niveau duquel de nombreuses injections de goudron ont été faites ne présente aucune tuméfaction et a conservé sa ligne normale. A la coupe, la zone externe osseuse est très mince si on la compare à la zone homologue du tibia droit ; la zone médullaire est gris jaunâtre ; aucun dépôt de goudron n'apparaît en son centre.

L'humérus droit que l'on coupe paraît normal ; la moelle emplit toute la cavité médullaire ; elle est molle, gris jaunâtre.

ETUDE HISTOLOGIQUE (1).

Ganglions lymphatiques, reins, poumons. — L'étude histologique des ganglions lymphatiques, des reins, des poumons n'a pas montré d'altérations.

Foie. — Le foie dans son ensemble est normal. Sur certaines coupes cependant, on est frappé de la congestion des capillaires et des veines sus-hépatiques dans lesquels s'accumulent de nombreux polynucléaires et quelques métamyélocytes. Ces altérations discrètes ne sont pas sans rappeler celles que l'on observe dans les stades initiaux

(1) Nous remercions très vivement le Dr J. Delarue qui a bien voulu guider notre étude histologique.

de certaines leucémies humaines, mais en aucun point n'existe l'infiltration myélocytique si caractéristique des leucémies authentiques.

Rate. — La structure de la rate n'est pas homogène.

L'aspect histologique varie selon les zones examinées :

1° La plus grande partie du tissu splénique n'est pas modifiée ;

2° En certains points, particulièrement au centre de l'organe, on découvre des foyers de métaplasie myéloïde. Au sein d'un tissu lymphoïde où les lymphocytes sont encore nombreux, on trouve des éléments plus volumineux rappelant les leucoblastes, des polynucléaires, des mégacaryocytes, des myélocytes à granulations faiblement colorées, des hématies nucléées. Ces foyers rappellent de très près les nappes d'infiltration myéloïde de la leucémie humaine, mais ils sont de dimensions restreintes, peu nombreux, entourés de larges surfaces de parenchyme sain ;

3° En d'autres territoires enfin dominent les lésions de sclérose interstitielle. Les fibroblastes sont nombreux, voisinant avec des amas de pigments ferriques en général inclus dans des phagocytes.

Tibia droit. — L'examen histologique du tibia droit coupé longitudinalement montre la cavité médullaire de ce tibia occupée en divers points par des plages de goudron qui se présentent sous des aspects assez variables.

Tantôt il s'agit de flaques homogènes entourées de proliférations conjonctives circonscrites qui les engainent ; le goudron est, dans ces cas, très vivement coloré en noir intense.

Tantôt, au contraire, le corps étranger est divisé en particules très petites qui ont subi de la part des cellules conjonctives une intense macrophagie ; ces grains de goudron inclus dans les macrophages ont une coloration non plus noir intense mais brunâtre.

Si, en la plupart des points, les flaques de goudron se présentent dans une moelle à peu près libre ou si elles ne provoquent que des lésions circonscrites, ailleurs et tout particulièrement au voisinage de l'orifice de trépanation s'observe une transformation fibreuse dense et large de toute la moelle osseuse environnante. Cette prolifération conjonctive localisée entraîne dans la structure de l'os spongieux et de l'os compact cortical les remaniements structuraux habituellement observés en pareil cas : apparition de myéloplaxes, apparition d'autres plages de néoformation caractérisées par une zone d'ossification périphérique.

En un point cette prolifération conjonctive semble proliférer très largement en dehors engainant l'os et formant une véritable tumeur qui n'est guère constituée histologiquement que par du tissu conjonctif organisé.

Nulle part ne s'observe de pullulation de cellules rondes ayant

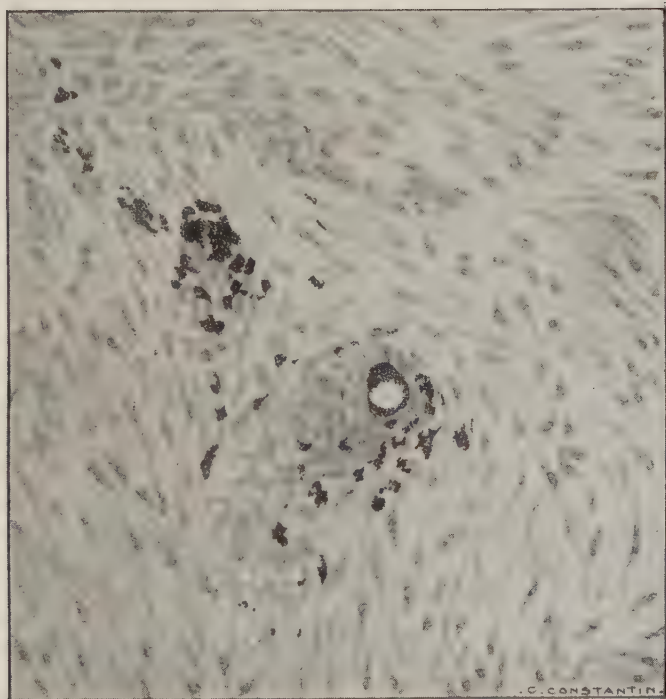


Fig. 10. — *Détail de la tuméfaction osseuse du tibia droit.*
Persistance des flaques de goudron. Prolifération conjonctive intense.

quelque ressemblance avec ce qui s'observe dans les tumeurs dites myélomes.

Moelle humérale gauche. — L'examen des coupes faites à la partie moyenne de l'humérus gauche montre des modifications hyperplasiques importantes. Les vésicules adipeuses n'ont pas complètement disparu mais sont rares. Au contraire, la prolifération des divers éléments cellulaires est très remarquable. Les polynucléaires neutrophiles dominent ; ils revêtent les formes les plus variées et l'on voit voisiner des cellules à noyaux multiples et irréguliers et des métamyélocytes à noyau faiblement encoché. Le protoplasme de certains de ces polynucléaires est irrégulier, comme effiloché ; certains portent des noyaux dentelés, épineux. Dans l'ensemble, ces polynucléaires neutrophiles apparaissent comme des cellules malades, altérées.

A côté de ces polynucléaires neutrophiles, on observe d'assez nombreux myélocytes à des stades divers de leur évolution, des mononucléaires orthobasophiles à noyau clair (leucoblastes) de grande et de petite taille, de nombreuses hématies nucléées, des mégacaryocytes.

Nous avons étudié par comparaison la moelle humérale du singe n° 2 qui succomba dès les premières injections de goudron sans avoir présenté de troubles hématiques. La comparaison des deux préparations permet de retenir comme pathologique dans le cas présent du singe n° 3 les caractères suivants :

- 1° prolifération cellulaire extrême ;
- 2° abondance et altérations morphologiques des polynucléaires ;
- 3° richesse beaucoup plus considérable qu'une moelle normale en myélocytes, en leucoblastes, en hématies nucléées.

En résumé, un singe reçoit 8 injections intra-tibiales d'huile goudronnée. Deux mois après le début des injections apparaît soudain une hyperleucocytose considérable à polynucléaires neutrophiles. Ultérieurement se développe une anémie grave ; des myélocytes et des leucoblastes — en petit nombre il est vrai — passent dans la circulation. La cachexie augmente. Une tuméfaction au niveau du tibia est notée peu avant la mort. Celle-ci survient six mois après le début des injections.

L'étude anatomique montre essentiellement :

- 1° une tumeur tibiale semblant constituée par du tissu conjonctif organisé ;
- 2° une hyperplasie extrême de la moelle humérale remarquable par l'abondance des polynucléaires neutrophiles,

- la présence en quantité notable de formes myéloïdes ;
- 3° quelques foyers myéloïdes de volume restreint au sein d'une rate peu altérée dans son ensemble ;
- 4° une congestion discrète des capillaires et des veines sus-hépatiques.

Les troubles présentés chez ce singe ne répondent pas à un type précis, connu en médecine humaine. Mais on ne peut méconnaître leur importance. Il n'est pas inutile de les analyser et de tenter de les rapprocher des formes pathologiques classées qu'ils rappellent.

L'association des divers désordres hématiques et généraux observés ne paraît pas purement fortuite. Le cours de l'affection, la période de latence initiale, l'apparition successive des altérations sanguines, la lente progression de l'amaigrissement et de l'asthénie, sont autant d'éléments cliniques et évolutifs permettant de caractériser une maladie homogène, subaigüe, nettement exprimée.

On ne saurait retenir l'hypothèse d'une réaction éphémère immédiatement consécutive à l'irritation de la moelle. Il ne paraît pas s'être agi d'une infection intercurrente ; nous n'avons pas noté de modifications thermiques du vivant de l'animal, l'examen anatomique des divers viscères n'apporte aucun élément en faveur d'une telle infection intercurrente banale.

L'hématopathie subaigüe cachectisante dont nous avons suivi le développement semble bien en rapport avec les injections intra-médullaires de goudron. Mais plus que son origine, sa nature même est difficile à préciser.

On peut la concevoir soit comme une réaction inflammatoire chronique banale du sang et des organes hématopoïétiques, soit comme une forme anormale de leucémie.

Les travaux déjà anciens de DOMINICI ont montré que les tissus hématopoïétiques pouvaient, sous l'influence des hémorragies, des infections, des intoxications, subir des hyperplasies fonctionnelles parfois durables. On est ainsi tenté d'admettre qu'il s'est agi chez notre singe d'une leucocytose non leucémique, réaction de la moelle à l'intoxication par le goudron. Ainsi s'expliquent la discrétion de la myélocythémie pour une leuco-

cytose si considérable, la discrétion de l'atteinte viscérale.

En faveur de la nature leucémique de la maladie observée, militent cependant le degré presque monstrueux de l'hyperleucocytose, l'importance de l'anémie, la marche fatale et les modifications histologiques médullaires et spléniques.

Nous ne retiendrons pas ici les renseignements fournis par les ponctions médullaires faites du vivant de l'animal. Mais l'aspect de la moelle humérale prélevée après la mort rappelait celui d'une moelle leucémique tant par l'importance de la réaction hyperplasique, que par la variété des éléments rencontrés. Sans doute, cette image médullaire qui est parfois trompeuse chez l'homme, peut aussi dans notre cas avoir été fallacieuse et témoigner d'une simple réaction non leucémique ; sans doute, l'abondance des polynucléaires dans ce tissu médullaire, n'est-elle pas habituelle au cours des leucémies ; l'interprétation des faits est complexe ; nous nous bornons à les relater et à signaler que ces aspects leucémoides furent observés au niveau de la moelle humérale qui n'avait à aucun moment reçu directement de goudron.

Les altérations spléniques méritent aussi d'être retenues. Des réserves doivent ici encore être faites ; des foyers myéloïdes identiques à ceux que nous avons observés ont été décrits par DOMINICI dans la rate des rongeurs soumis à des infections banales ; les lésions limitées que nous avons vues sont bien différentes des altérations diffuses qui rendent méconnaissables les vraies rates leucémiques. Mais là encore, nous nous contentons de souligner l'existence de ces foyers myéloïdes et de rappeler que leur constatation est infiniment moins banale chez l'homme et chez le singe, qu'elle ne l'est chez les rongeurs.

En vérité, il n'est pas possible de séparer formellement les deux processus auxquels nous avons tenté d'assimiler la maladie présentée par notre singe.

Certains processus d'irritation chronique sont capables de se transformer ultérieurement en leucémies caractérisées. Certaines splénomégalias myéloïdes amyélocythémiques sont tantôt rangées dans le groupe des leucémies, tantôt en sont exclues. L'étude récente due à M. P. EMILE-WEIL de la leucémie à polynucléaires montre bien, qu'à certains de leurs stades tout au moins, les leucémies peuvent être caractérisées uniquement par

la prolifération de certains des éléments normaux du sang circulant.

Nous ne pensons pas avoir chez ce singe réalisé une véritable leucémie — et le titre de notre chapitre indique assez notre réserve — mais la maladie observée ne diffère pas profondément de la leucémie ; peut-être le développement rapide de la cachexie a-t-il empêché les troubles hématiques et spléniques plus manifestes d'apparaître. Ce premier essai reste en tout cas très encourageant, et l'on peut espérer — dans la mesure où les singes supporteront les injections intra-médullaires de goudron — que des tentatives ultérieures permettront une reproduction plus fidèle des symptômes et des lésions de la leucémie humaine.

L'origine et la nature de la tuméfaction osseuse sont d'interprétation plus difficile encore. On ne saurait formellement exclure le rôle des traumatismes répétés exercés sur la moelle osseuse ; il est possible que l'hyperplasie conjonctive constatée représente une réaction du tissu osseux et médullaire autour de l'orifice de trépanation, ayant pris par l'importance de son développement cette apparence tumorale.

Le rôle éventuel de l'huile d'œillette vecteur du goudron doit aussi être envisagé.

Le rôle du goudron demeure cependant le plus vraisemblable. Sans doute, rien ne permet d'éliminer formellement l'influence des deux premiers facteurs énoncés. Seules des expériences de contrôle (trépanation répétée du tibia sans injection, injection d'huile d'œillette pure) permettraient peut-être de les éliminer ; la rareté probable de ces tuméfactions osseuses (même avec l'usage du goudron) empêcherait encore de formuler une conclusion nette.

On peut en faveur du rôle du goudron, noter la persistance, le contact intime qu'il conserve avec le tissu osseux altéré. Son action a pu ainsi s'exercer pendant six mois et l'on peut ici rappeler que la tumeur n'est apparue que très tardivement plusieurs mois après que les injections traumatisantes eurent définitivement été interrompues.

A supposer même prouvé ce rôle du goudron, la nature de la tuméfaction osseuse reste objet de discussion et on peut la

considérer soit comme une pseudo-tumeur inflammatoire, soit comme une tumeur bénigne.

L'interprétation du désordre osseux conduit à une discussion assez comparable à celle que soulevait l'interprétation des désordres sanguins. Il n'est pas sans intérêt de rapprocher cet embarras où nous sommes de la gêne identique éprouvée par les premiers observateurs qui tentèrent de produire du cancer par les applications cutanées de goudron et qui pendant longtemps ne réussirent à déterminer que des cornes conjonctives, des papillomes bénins avant d'arriver à réaliser des tumeurs malignes authentiques.

Les rapports de l'état sanguin et de la tuméfaction osseuse ne peuvent être clairement établis. Trois hypothèses méritent d'être envisagées :

1^o On peut admettre qu'il s'agit d'une tumeur osseuse comparable à celle qui s'observe au cours des leucémies compliquées de poussées aiguës. L'évolution galopante de la cachexie à l'époque où la tumeur devint manifeste doit ici être soulignée ; mais la tumeur ne coïncida pas avec une poussée leucoblastique.

2^o Toute l'histoire pathologique peut être attribuée à une tumeur de la moelle tibiale droite, d'abord latente, tardivement extériorisée ; les modifications spléniques, celles de la moelle humérale apparaîtraient dans cette hypothèse comme des métastases de la lésion tibiale initiale.

3^o On peut enfin supposer une pure coïncidence et que, parallèlement, les injections intra-médullaires de goudron ont déclenché une tuméfaction osseuse et un état leucémoïde indépendants l'un de l'autre.

La persistance du goudron au sein de la moelle où on l'a injecté est tout à fait remarquable.

Nous ne l'avons presque jamais observé chez le rat ; le tibia gauche de ce singe ne contenait plus de goudron. Peut-être les injections faites dans le tibia gauche sont-elles responsables des troubles sanguins et généraux cependant que persistant à droite — pour des raisons d'ailleurs obscures tenant peut-être à une faute de technique — le goudron exerçait une action purement locale et provoquait l'apparition de la tuméfaction osseuse.

Entre ces diverses conceptions il est impossible de choisir ; il serait imprudent, la leucémie étant pour le moins atypique, la nature de la tumeur n'étant nullement démontrée, de fonder sur des faits incertains une discussion des rapports si complexes qui unissent leucémie et tumeurs osseuses.

Poule. — Les expériences ont porté sur 6 poulets de cinq mois pesant 1.000 à 1.200 grammes.

Les injections de goudron sont faites au niveau du tibia. On les répète tous les 6 jours, 3 poulets reçoivent ainsi 4 injections, les autres reçoivent 6 injections.

Deux animaux supportent mal ces injections de goudron et succombent cachectiques, l'un après 15 jours, l'autre après 26 jours.

Deux autres poulets ne présentent aucune altération médullaire ou sanguine.

Chez deux poulets enfin, se développe 20 jours après le début de l'expérience une anémie grave. La crête est très pâle ; le nombre des globules rouges s'abaisse à 1.000.000 (V. G. = 1), cependant que la leucocytose monte légèrement (34.000, 36.000).

La formule blanche se modifie ; les polynucléaires disparaissent presque complètement ; seuls existent de petits lymphocytes, de taille inférieure à la normale.

On interrompt momentanément les injections de goudron ; l'état anémique reste stationnaire pendant quatre semaines, puis une amélioration se dessine. On reprend alors les injections de goudron. L'amélioration n'en est pas ralentie et le retour à une formule normale se fait en une quinzaine de jours.

L'interprétation de ces faits est difficile. S'agit-il d'une anémie intercurrente peut-être due à la claustration des animaux ou relevant d'une infection ? On ne saurait conclure.

En tous cas cette maladie diffère complètement des érythro-leucémies observées chez le rat ? Nous n'avons pas constaté d'altération médullaires probantes. Le goudron n'a pas entre nos mains réalisé chez le poulet d'affection comparable à celle qu'il déclenche chez le rat. Et aussi cette hématopathie manifestée uniquement par une anémie ne rappelle en rien les érythro-leucémies virulentes de la poule.

D'autres expérimentateurs ont chez la poule été plus heureux que nous. Dès 1931, OLUF THOMSEN et J. ENGELBRETH-HOLM, supposant l'identité des leucoses et des processus néoplasiques ont l'idée d'injecter du goudron dans la moelle osseuse des poules.

62 poules de 6 mois à un an sont ainsi, pendant un temps variant de quelques semaines à quelques mois, soumises tous les 5 jours à une injection intra-médullaire de goudron ; le goudron employé avait témoigné chez la souris d'une nette aptitude à produire des carcinomes cutanés, 9 poules outre les injections de goudron sont exposées à plusieurs reprises aux rayons X.

Chez 12 des 62 poules mises en expérience, on constate à l'autopsie d'importantes altérations des organes : infiltration myéloïde des viscères chez 11 animaux, et chez le 12^{me}, amas intra-vasculaires d'érythrogonies dans le foie, les reins, la moelle, la rate, le thymus. Ces altérations — notent les auteurs — rappellent de très près les lésions observées chez les poules ayant succombé à la leucose myéloïde spontanée.

Dans quelques cas les éléments figurés du sang sont considérablement modifiés ; trois fois le nombre des globules blancs dépasse 100.000 par millimètre cube, atteignant respectivement 133.000, 108.000, 106.000. Ces leucocytoses considérables s'accompagnent d'une augmentation des polynucléaires et d'une myélocythémie plus ou moins importante. Le nombre des globules rouges tantôt reste normal, tantôt s'abaisse notablement.

Dans un grand nombre de cas, le sang est normal ou à peine altéré.

Chez quelques poulôts, les troubles hématologiques consistent en une anémie modérée et importante avec légère augmentation du nombre des globules blancs et sont assez analogues à ceux qu'il nous a été donné d'observer.

Les injections intra-veineuses de goudron faites à 9 poules n'ont provoqué aucun trouble hématologique.

Telles sont les très remarquables constatations faites par les auteurs danois. L'analogie qu'ils signalent des lésions observées avec celles de la leucémie des poules, la survenue de ces leucémies imputées au goudron dans un laboratoire où sont depuis longtemps étudiées les leucémies spontanées des poules amène

immédiatement à se demander s'il ne s'est pas agi de coïncidences, si chez les 9 poules malades, il ne s'agissait pas d'une leucémie dite spontanée, c'est-à-dire d'une leucémie virulente.

OLUF THOMSEN et ENGELBRETH-HOLM objectent ici la très grande rareté déjà signalée par ELLERMANX et BANG des contaminations accidentelles de poule à poule : ils rappellent la rareté des formes purement myéloïdes de la leucose spontanée et ce sont justement ces formes myéloïdes qu'ils ont observées le plus souvent. Ils font surtout état de la brièveté de l'incubation qui s'oppose à la très longue durée, plusieurs mois à un an, de l'incubation de la leucose spontanée.

On pourrait encore répliquer que le goudron favorise, accélère et modifie l'évolution d'une leucose spontanée ; néanmoins les arguments invoqués par O. THOMSEN et ENGELBRETH-HOLM paraissent assez convaincants.

La durée relativement courte de l'incubation rappelle celle constatée dans nos expériences chez le rat. Dans l'un et l'autre cas, les troubles ne sont pas immédiats, dans l'un et l'autre cas la période qui les sépare du début de l'expérience est brève, dans l'un et l'autre cas, l'évolution est subaiguë et souvent fatale. Mais ici s'arrête l'analogie : chez le rat la maladie est essentiellement sanguine et médullaire et touche peu les autres organes hématopoïétiques, les éléments rouges sont plus atteints que les éléments blancs : chez la poule, les lésions touchent surtout les éléments blancs et la lignée myéloïde : les altérations viscérales sont constantes chez les animaux malades, elles s'étendent à un très grand nombre de viscères : les infiltrations viscérales sont vraiment comparables à celles de la leucémie humaine alors que chez le rat, la ressemblance des lésions spléniques avec celles de la leucémie humaine est lointaine et peu franche.

EX RÉSUMÉ : *les injections répétées de goudron dans la moelle osseuse des poules tantôt restent inactives, tantôt provoquent une simple diminution du nombre des globules rouges (c'est la seule modification que nous avons observée) ; tantôt, comme THOMSEN et ENGELBRETH-HOLM l'ont vu, une maladie subaiguë caractérisée hématologiquement par une augmentation d'ailleurs inconstante du nombre des globules blancs et une myélémie également incons-*

tante, anatomiquement, par une infiltration myéloïde de la moelle, de la rate, du foie et des reins.

Le tableau ci-joint rappelle les différents troubles provoqués dans les diverses espèces animales par les injections intra-médullaires répétées de goudron.

Troubles sanguins + lésions médullaires + infiltration viscérale leucémique	Poulets.
Lésions médullaires et infiltration viscérale sans troubles sanguins	Poulets.
Troubles sanguins + lésions médullaires, infiltration viscérale légère ou nulle :	
Polyglobulie	Rats blanc et gris, souris.
Erythroleucémie	Rats blanc et gris.
Leucocytose et leucoblastose	Rats blanc et gris, singe.
Leucocytose isolée	Rat blanc, souris.
Formes frustes de ces divers troubles...	Lapin.
Troubles sanguins isolés sans lésions mé- dullaires :	
Polyglobulie et leucocytes durables... leucocytose éphémère ..	Rat blanc, souris.
Anémie durable	Souris.
Anémie éphémère	Poulet.
Lésions médullaires isolées sans troubles sanguins	Cobaye.
	Rat blanc.
Formes myélo-hématiques curables	Rat blanc.
Hémorragies	Lapin.
Cachexie sans troubles hématiques	Chien, chat.

CHAPITRE X

Désordres provoqués chez le rat blanc par les injections intra-médullaires de diverses substances.

Après avoir éprouvé sur diverses espèces animales l'action des injections intra-médullaires de goudron, nous avons chez le rat, comparé aux effets des injections intra médullaires de goudron, ceux des traumatismes médullaires répétés et des injections intra-médullaires de substances variées.

Les conditions expérimentales, âge et provenance des rats, technique, répétition des injections ont été exactement les mêmes que celles observées pour les injections de goudron.

Ces tentatives pour la plupart sont restées vaines ; quelques-unes d'entre elles ont permis la constatation de troubles médullaires ou hématiques bien différents d'ailleurs de ceux observés chez le rat.

Tentatives n'entraînant aucune modification médullaire ou sanguine. — *Simplees piqûres de la moelle sans injection* : Chez 6 rats sont faites tous les 4 jours pendant 32 jours des piqûres de la moelle fémorale sans injection intra-médullaire. On n'observe aucune modification sanguine, aucune altération médullaire chez les rats sacrifiés, soit peu après le traumatisme, soit plusieurs jours après la fin de cette série de traumatismes répétés.

Trois groupes de 6 rats sont dans les mêmes conditions soumis à des injections intra médullaires répétées de sérum physiolo-

gique, pour le premier, d'huile d'œillette pour le second, de sable finement pulvérisé pour le troisième.

Injectons intra-médullaires de sérum physiologique stérile : On ne constate pas de modifications hématiques, pas de modifications médullaires.

Injectons intra-médullaires d'huile d'œillette : On n'observe pas de modifications hématiques ou médullaires.

Injectons intra-médullaires de sable finement pulvérisé : On ne constate pas de modifications hématiques.

4 animaux sur 6 ne présentent aucune altération médullaire.

Chez les deux autres, sacrifiés, l'un après une injection intra-médullaire, l'autre six jours après la cinquième et dernière injection, on constatait des altérations médullaires légères portant peu sur les éléments cellulaires mais consistant surtout en épaississement du réticulum. La charpente de la moelle normale à peine visible chez le rat devient nettement apparente.

Les altérations beaucoup plus nettes chez le rat sacrifié précocement, sont manifestement des réactions précoces d'irritation mécanique. Elles sont strictement localisées à la moelle fémorale où eut lieu l'inoculation. Les moelles humérales, la moelle fémorale du côté opposé sont normales, et c'est là, outre la qualité des lésions, outre leur date d'apparition, une différence fondamentale avec les altérations dues au goudron.

Injectons intra-médullaires de cobalt : L'idée de ranger le cobalt parmi les produits dont nous voulions étudier les effets nous a été suggérée par les intéressants travaux de ORTEN, UNDERHILL, MURGRAGE et LEWIS. Ces auteurs ont montré que chez de jeunes rats nourris au lait additionné de sels de fer et de cuivre, l'adjonction au régime de sulfate ou de chlorure de cobalt provoque une polycythémie au cours de laquelle le taux d'hémoglobine, le volume et le nombre des globules rouges augmentent parallèlement tandis que celui des leucocytes ne varie pas.

Nos essais sont restés infructueux et sans doute la très grande toxicité du cobalt, la difficulté de son maniement sont-elles pour une part cause de cet échec. De tous les corps que nous

avons utilisés, le cobalt s'est montré de loin le plus nocif, entraînant parfois de véritables hécatombes parmi les rats auxquels on l'avait administré ; sa toxicité nous a paru beaucoup plus grande lorsqu'on emploie la voie médullaire que la voie digestive habituellement utilisée pour son introduction.

Ainsi nous n'avons pu saisir entre les doses mortelles et les doses inefficaces la quantité de cobalt capable de déclencher des troubles hématologiques.

Le cobalt étant injecté en solution dans de l'eau physiologique, lorsque la quantité de cobalt injecté est supérieure ou égale à 1/10 milligramme les rats succombent soit immédiatement si la dose injectée dépasse 1/2 milligramme, soit après quelques heures ou quelques jours.

En injectant des doses inférieures à 0 mgr. 1 telles que 0 mgr.05, 0 mgr. 06, nous avons pu répéter pendant plusieurs semaines les injections sans constater de troubles généraux, sans que varie la formule sanguine. La moelle osseuse, la rate n'étaient pas altérées lorsqu'après deux ou trois mois on sacrifiait les rats.

Injections intra-médullaires d'extrait hépatique : JOSEFSON, en 1934, a signalé les bons résultats obtenus dans le traitement des anémies pernicieuses par les injections d'extrait hépatique dans la moelle sternale. Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'apprécier chez le rat l'action des injections intra-médullaires d'extrait hépatique. A cet effet 8 rats de 4 mois reçoivent tous les 8 jours pendant 2 mois, 1/20 centimètre cube d'un extrait hépatique (hépatrol) en injection intra-médullaire. Les injections sont admirablement supportées. Les animaux semblent engraisser et se développer aussi rapidement que les témoins de même portée. Mais leur sang ne se modifie pas. Tout au plus note-t-on chez 2 d'entre eux que le nombre des globules rouges passe de 7 à 8 millions et se maintient à ce second chiffre. Ultérieurement examinées, la moelle osseuse et la rate se montrèrent indemnes.

Folliculine : Nous avons à 18 rats pendant 3 mois injecté tous les 5 jours une quantité de folliculine, équivalant à 5 unités, dans la moelle fémorale sans constater de modifications hématisques ou médullaires.

Tentatives entraînant des modifications médullaires et sanguines. — *Injectons intra-médullaires de benzol* : L'expérience porte sur 12 rats (6^e série) :

4 d'entre eux (6^e série B) sont soumis à des injections intra-médullaires de benzol selon la technique habituelle, c'est-à-dire que la quantité injectée est très minime ($1/50$ à $1/10$ cm³), et que les injections sont renouvelées tous les 5 à 7 jours pendant 1 mois.

4 rats témoins (6^e série A) sont soumis aux mêmes dates à des injections intra-médullaires de goudron.

4 rats (6^e série C) reçoivent enfin à chaque injection (par des aiguilles différentes, mais en la même moelle) $1/20$ centimètre cube de goudron et $1/20$ centimètre cube de benzol.

Nous n'avons observé de phénomènes aplasiques chez aucun des animaux traités par le benzol.

Ce résultat, qui diffère de ceux jusqu'ici relatés par les divers expérimentateurs, est fonction sans doute de la très faible dose injectée, cette faible dose avait justement été choisie dans l'espoir d'éviter ces phénomènes aplasiques et d'obtenir des phénomènes hyperplasiques.

2 animaux sur 4 n'ont présenté aucune modification ni sanguine ni médullaire.

Chez les 2 autres, on était à l'autopsie frappé par l'existence dans la moelle de nombreuses cellules prenant fortement les colorants acides, le plus souvent mononucléées, présentant parfois un noyau bilobé ou même deux noyaux. Ces cellules extrêmement nombreuses, étaient retrouvées aussi bien dans la moelle humérale que dans la moelle fémorale.

Chez l'un de ces 2 animaux à moelle altérée, le sang restait normal. Chez l'autre on ne notait aucune modification numérique valable, mais on trouvait dans le sang de ces cellules prenant fortement les colorants acides identiques à celles de la moelle (5 à 10 % leucocytes).

La même infiltration éosinophilique se retrouvait à l'examen de la rate de ces 2 animaux, les éosinophiles spléniques étant presque toujours mononucléés à noyau tantôt rond, tantôt en fer à cheval.

Chez les rats de la série C soumis concurremment aux injec-

tions de benzol et de goudron, les troubles cliniques et hématiques constatés étaient calqués sur ceux présentés par les rats de la série A soumis exclusivement au goudron (polyglobulie, érythroblastose, état leucémique du sang et de la moelle). Dans un cas sur quatre, on décelait dans la moelle les mêmes cellules acidophiles que chez les rats traités par le benzol seul.

Il semble qu'on puisse conclure ceci : les faibles doses de benzol ne provoquent pas d'aplasie, elles déterminent une réaction éosinophilique (ou pseudo-éosinophilique). Elles ne déclenchent pas de maladie comparable à celle déclenchée par le goudron ; elles ne modifient guère l'évolution de la maladie due au goudron.

Injections intra-médullaires d'un sel d'or : Les travaux de M.-P. EMILE WEIL et de ses collaborateurs M. GROSS et BOUSSER ont montré que les sels d'or rendent *in vitro* le sang incoagulable. Il est aisé de vérifier par une expérience simple cette remarquable propriété. Il est au contraire très difficile de reproduire chez l'animal les états hémorragiques auriques. Une seule fois chez le lapin, MM. P. EMILE WEIL et BOUSSER sont arrivés par l'injection intra-veineuse d'un sel d'or (solganal) à retarder la coagulation.

Les divers essais que nous avons faits en utilisant les voies d'introduction classiques, sous-cutanée, intra-veineuse, intrapéritonéale sont jusqu'à présent restés infructueux quel que soit l'animal étudié (lapin, rat, cobaye) et, quelle que soit la dose injectée.

En revanche, l'injection d'un sel aurique dans la moelle fémorale du rat nous a permis de déclencher un syndrome hémorragique assez comparable à celui que l'on a maintes fois décrit parmi les accidents de la chrysothérapie.

12 rats de 1 an, tant mâles que femelles sont mis en expérience. Le sel d'or injecté est un aurothiosulfate de sodium (crisalbine) que l'on dilue dans dix fois son poids de sérum physiologique. L'injection est faite dans la moelle fémorale tous les 4 jours. A chaque injection l'animal reçoit une quantité de la solution à 10 % équivalant approximativement à 2 milligrammes du sel employé.

5 animaux ne présentent pas d'accidents, 3 meurent, l'un aussitôt après une injection intra-médullaire, les deux autres quelques heures après l'injection.

Chez 4 rats apparaissent des hémorragies. Elles se produisent 10 à 12 jours après le début de l'expérience, tantôt avant, tantôt après la troisième injection intra-médullaire. Le tableau clinique est assez identique dans les 4 cas. D'abord surviennent des épistaxis et des hémorragies sous conjonctivales, puis des stomatorragies, parfois enfin une hémorragie anale.

Nous n'avons pas décelé de modifications appréciables de la formule hémoleucocytaire. Les plaquettes ne sont que peu abaissées (3 à 400.000 au lieu de 600.000 à 800.000, chiffre habituel chez le rat). Le saignement provoqué à l'oreille ou à la queue est interminable ; dans 2 cas il persista jusqu'à la mort.

La coagulation n'est que peu retardée (15 minutes, 20 minutes) ; la mort survient tantôt quelques heures après le début des accidents, tantôt 24 ou même 48 heures après ce début.

L'autopsie des animaux montre des infiltrations hémorragiques de la plupart des viscères (foie, poumons, reins, centres nerveux). L'ait assez remarquable, la rate chez nos 4 animaux n'était pas touchée par le processus hémorragique. La moelle osseuse est le siège de la même infiltration hémorragique. On n'y trouve pas d'altérations cytologiques importantes.

M^{lle} GAUTHIER-VILLARS a bien voulu — et nous l'en remercions très vivement — rechercher l'or par la réaction de Cristel-Kurosu dans ces moelles altérées. Elle n'a pu en déceler, ce qui n'est pas très surprenant, étant donné les très faibles quantités injectées.

Nous ne tirerons aucune conclusion formelle de ces premiers essais. Nous soulignerons cependant les deux faits suivants :

- 1^o l'introduction dans la moelle osseuse de corps les plus divers (benzol, goudron, silice, etc.), ne produit pas de syndromes hémorragiques comparables ;
- 2^o l'introduction de doses identiques ou même supérieures d'or par voie sous-cutanée ou intra-veineuse ne détermine pas non plus d'hémorragies.

Injectons intra-médullaires d'indol : Nous n'avons pas, par les injections intra-médullaires d'indol chez le rat, obtenu les remarquables succès que les injections sous-cutanées ont permis à BUNGELER d'enregistrer chez la souris (voir p. 141).

20 rats blancs de 5 mois reçoivent tous les 8 jours pendant trois mois une injection intra-médullaire d'une suspension huileuse d'indol. La suspension d'indol dans l'huile d'œillette est préparée de telle sorte que 1 milligramme d'indol environ est administré à chaque injection.

Un rat a succombé 15 jours après le début de l'expérience.

Les 19 autres rats n'ont, pendant les 7 mois qu'a duré l'observation, présenté aucune altération de l'état général.

Chez 15 d'entre eux, aucune modification du sang n'a été constatée. Chez 4 rats sont survenus des troubles hématiques. Ils débutent du 20^e au 30^e jour après le commencement de l'expérience et consistent en augmentation du nombre des leucocytes avec polynucléose et myélocytose. La leucocytose reste modérée et ne dépasse pas 35.000 ; la polynucléose est importante et oscille entre 50 et 75 % ; la myélocytose discrète varie de 3 à 10 %. Les éléments rouges ne sont pas modifiés ; nous n'avons pas constaté d'érythroblastémie. Ces désordres leucocytaires persistent sans augmenter pendant toute la durée des injections d'indol et tendent à s'atténuer lorsqu'on cesse ces injections.

Un mois après l'arrêt des injections d'indol, le sang est redevenu tout à fait normal. Lorsque 7 mois après le début de l'expérience, on les sacrifie, leur rate et leur moelle ne montrent aucune lésion.

EX RÉSUMÉ : les piqûres répétées de la moelle, les injections intra-médullaires d'huile d'œillette, de sérum physiologique, d'extrait hépatique, de folliculine, de cobalt, ne provoquent aucune modification ni de la moelle ni du sang. Les injections intra-médullaires de silice entraînent un léger épaissement du réticulum médullaire sans modifier le sang. Les injections intra-médullaires de benzol provoquent une éosinophilie sanguine et médullaire modérée ; les injections intra-médullaires d'or entraînent parfois l'apparition d'hémorragies multiples et graves ;

les injections d'indol font parfois apparaître une leucocytose, une polynucléose et une myélocytose modérées et peu durables.

	Sang	Moelle	Etat général
Huile d'œillette	non modifié	non modifiée.	non modifié
Silice	non modifié	épaississement de la charpente médullaire	non modifié
Piqûres répétées de la moelle	non modifié	non modifiée	non modifié
Sérum physiologique .	non modifié	non modifiée	non modifié
Cobalt :			
dose > 1/10 mgr. ..	non modifié	non modifiée	mort rapide
dose < 1/10 mgr. ..	non modifié	non modifiée	survie
Extrait hépatique ..	non modifié	non modifiée	non modifié
Folliculine	non modifié	non modifiée	non modifié
Benzol	éosinophilie	éosinophilie	peu altéré
Or	hémorragies	infiltrations hémorragiques	mort assez ra- pide
Indol	leucocytose polynucléose myélocytose retardées transitoires inconstantes	non modifiée	non modifié

CHAPITRE XI

Modifications hématiques consécutives à l'introduction du goudron dans la rate, les ganglions lymphatiques, à son application sur la peau.

Dans les expériences que nous venons de relater, si l'espèce animale utilisée, si le corps injecté variaient, la voie d'introduction médullaire restait fixe ; cette voie d'introduction nous l'avons, dans une dernière série d'essais témoins, fait varier à son tour.

On était en effet conduit à se demander si la maladie déclenchée par l'introduction de goudron dans la moelle des os ne pouvait être reproduite soit sous la même forme, soit sous une forme voisine par l'application de goudron sur les autres organes considérés comme formateurs de sang : la rate, les ganglions lymphatiques.

Introduction de goudron dans la rate. — Nous avons successivement étudié les effets :

- 1° de l'application directe de goudron sur la rate ;
- 2° de l'injection proprement intra-splénique de goudron.

Applications directes et répétées de goudron sur la rate. — **TECHNIQUE.** Comme les injections intra-médullaires les applications de goudron sur la rate devaient être répétées à maintes reprises.

Pour pallier au risque de péritonite que présentaient ces

ouvertures bi-hebdomadaires de la cavité abdominale, nous avons, dans un premier temps, interposé la rate entre peau et péritoine en lui conservant bien entendu ses vaisseaux. Une simple incision cutanée permettait ensuite d'appliquer l'huile goudronnée sur la surface de l'organe.

RÉSULTATS. — L'expérience a porté sur 6 rats blancs de 5 mois. Le badigeonnage de la rate par le goudron était fait tous les 5 jours. On le répète 10 fois. Aucun incident ne survient ; en particulier, nous n'avons pas observé de suppuration en dépit des multiples interventions pratiquées. Il est possible que le pouvoir antiseptique du goudron ait prévenu les infections qu'il était légitime de craindre.

L'état général des rats s'est maintenu excellent. Bien loin de rester stationnaires ou même de décliner comme les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron, ils grossissent et prospèrent rapidement au cours de l'expérience.

Les modifications hématologiques sont insignifiantes. Nous n'avons pas noté de variations des globules rouges, des globules blancs ou des plaquettes.

Voici à titre d'exemple, les numérations pratiquées sur le rat n° 95 :

11 octobre 1933 (avant toute injection) : G. R., 5.800.000 ;
G. B., 8.500 ; plaquettes, 650.000.
26 octobre 1933 (au milieu du traitement) : G. R. 5.500.000 ;
G. B., 8.100 ; plaquettes, 725.000.
12 novembre 1933 (à la fin de la série) : G. R. 6.000.000
G. B., 8.100 ; plaquettes, 580.000.
21 décembre 1933, G. R., 5.750.000 ; G. B., 7.900 ; plaquettes,
650.000.

Cette fixité du nombre des globules rouges et blancs rend d'autant plus valables les variations constatées chez les rats soumis aux injections intra-médullaires.

Les éléments rouges n'étaient modifiés ni dans leur forme, ni dans leur taille. Pas d'hématies nucléées.

On ne notait pas de modification valable du rapport des éléments blancs mononucléés aux éléments blancs polynucléés.

Injections intra-spléniques. — Ainsi le sang ne nous a pas

paru modifié par les applications répétées de goudron sur la rate. On pouvait se demander si la pénétration insuffisante du goudron dans le parenchyme splénique n'était pas responsable de cet insuccès expérimental. Pour faire justice de cette hypothèse nous avons tenté d'injecter le goudron proprement dans la rate.

L'expérience porte sur 6 rats blancs de cinq mois. Dans un premier temps opératoire la rate est mise entre péritoine et paroi ; on lui conserve ses pédicules vasculaires. Puis les injections intra-spléniques sont faites avec une aiguille très fine ; chaque injection introduit dans la rate environ 1/30 centimètre cube de goudron. Après avoir poussé l'injection, on laisse l'aiguille quelques instants en place pour éviter l'issue du goudron hors de la rate. Les injections sont répétées tous les 10 jours pendant 2 mois. Ceux des animaux qui ont survécu ont reçu ainsi 6 injections intra-spléniques de goudron.

Trois rats sont morts pendant le premier mois de l'expérience, l'un, deux jours après la première injection — son autopsie montra la nécrose de la rate autour du point de piqure, — les deux autres 22 et 24 jours après le début de l'expérience.

Les trois autres rats ont parfaitement supporté ces interventions répétées. Leur état général n'a été à aucun moment altéré ; ils ont continué à se développer et à grossir comme les rats témoins de même âge. Nous n'avons pas constaté chez eux de modifications sanguines.

Les laparotomies réitérées ont permis d'apprécier les modifications du volume et de l'aspect de la rate. Chez deux animaux, la rate conserva sa forme et ses dimensions habituelles.

Chez le troisième rat, la rate augmenta nettement de volume ; cette hypertrophie était macroscopiquement appréciable dès le 18^e jour ; vers le 60^e jour, la rate avait triplé son volume ; elle était épaisse, élargie, avait pris une forme ovoïde bien différente de sa forme effilée habituelle. Au même moment on notait une hypertrophie modérée du ganglion mésentérique. L'état général n'était pas altéré.

Ultérieurement le volume de la rate diminua. Lorsqu'au 100^e jour, on sacrifia l'animal, elle était en voie de reprendre sa

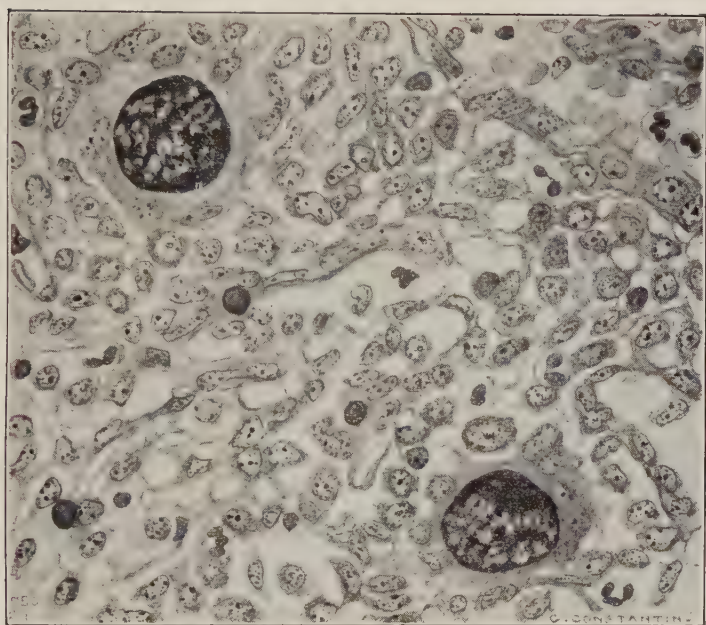


FIG. 11. — *Rate du rat 262.*

Persistence des flaques de goudron. Réaction giganto-cellulaire.

forme normale et pesait 1 gr. soit à peine deux fois le poids normal.

L'étude histologique permet les mêmes constatations chez les deux rats dont la rate n'avait pas été manifestement modifiée et chez celui qui avait présenté cette splénomégalie importante. Ces constatations sont les suivantes :

1^o PERSISTANCE DU GOUDRON DANS LA RATE. — Dans les 3 cas on trouve, en divers points de la rate, des flaques, plus ou moins étalées, de goudron, tantôt isolées, tantôt groupées en taches petites et serrées autour d'une flaque principale.

2^o RAPPORTS DU GOUDRON ET DU TISSU SPLÉNIQUE. — Le goudron tantôt ne provoque aucune réaction cellulaire ; il occupe une partie de la région examinée et rappelle l'aspect que donnerait une tache de colorant fortuitement tombée sur la lame ; tantôt il est entouré d'une couronne de cellules de grande taille, mais cette réaction giganto-cellulaire reste toujours modérée.

Nous n'avons, dans aucun cas et en aucun point des coupes, pu déceler le goudron à l'intérieur même des cellules spléniques.

3^o INTÉGRITÉ DE LA RATE. — En dehors des flaques de goudron et des couronnes giganto-cellulaires, qui parfois les entourent, la rate n'est pas altérée. En particulier, on n'y décèle pas ces foyers de métaplasie myéloïde si fréquemment provoqués dans la rate des rongeurs par les agressions toxiques et infections les plus banales.

Le ganglion mésentérique prélevé, un peu hypertrophié dans un cas, normal dans les deux autres cas, était histologiquement normal. La moelle osseuse, le foie n'étaient pas altérés.

EN RÉSUMÉ : *Les injections intra-spléniques répétées de goudron ne provoquent pas de modifications sanguines. Parfois la rate augmente de volume. La persistance du goudron dans la rate en amas extra-cellulaires, l'intégrité du tissu splénique sont les constatations que permet de faire l'examen histologique.*

Injectons intra-ganglionnaires. — Les injections intra-médullaires de goudron ne provoquent pas d'altérations gan-

glionnaires. Nous n'avons constaté de modifications macroscopiques ou histologiques des ganglions lymphatiques chez aucun des 354 rats soumis depuis deux ans aux injections intra-médullaires de goudron. THOMSEN et ENGELBRETH-HOLM, étudiant la leucémie déclenchée chez la poule par les injections intramédullaires de goudron, ont cependant noté l'invasion du thymus et de la rate par du tissu myéloïde.

L'introduction du goudron — non plus par voie médullaire — mais par voie intra-péritonéale paraît, au contraire, capable d'agir sur le tissu lymphoïde.

M. L. MERCIER par injection intra-péritonéale de goudron a pu d'un élevage de souris dont aucun individu n'avait jamais présenté de lymphadénome, isoler une lignée dont certains membres sont atteints de cette variété de cancer. Tantôt, il s'agit d'un lymphadénome du type lymphome malin de Haaland avec hypertrophie de tous les ganglions de la rate et tumeurs multiples du poumon, tantôt d'un lymphadénome massif du poumon dont un lobe très hypertrophié prend l'aspect histologique d'un ganglion.

K. LOWENTHAL chez une souris soumise à des injections intra-péritonéales de goudron a vu se développer une volumineuse tumeur abdominale. L'autopsie montra une infiltration massive et diffuse du foie par des cellules rondes lymphoïdes et l'auteur discute la nature leucémique ou lymphosarcomateuse de la tumeur hépatique. Le sang ne fut pas altéré.

Il est vraisemblable que dans les cas de M. MERCIER, comme dans celui de LOWENTHAL, le goudron a favorisé l'éclosion d'une maladie spontanée. On sait la fréquence chez la souris des leucémies spontanées, des lymphomes, des lymphosarcomes divers. Les tumeurs que l'on voit chez elle apparaître après les tentatives expérimentales les plus diverses ne sauraient sans grandes réserves être rapportées à l'agent expérimental mis en œuvre.

Cette fréquence des réactions leucémiques et lymphomateuses de la souris devait conduire à l'étude des effets des injections intra-ganglionnaires de goudron. LUND, en 1931, espérant élucider les rapports des leucémies et des lymphosarcomes, injecte du goudron dans les ganglions lymphatiques de la souris ; il ne réussit pas à provoquer de leucémie, mais assiste au développe-

ment à distance du point d'injection d'une tumeur inguinale du type endothéliome.

Nous avons préféré étudier chez le rat la sensibilité au goudron du tissu lymphoïde et, comme LUND, nous avons employé la méthode la plus directe, l'injection de goudron dans les ganglions lymphatiques.

L'expérience porte sur 8 rats blancs de 5 mois. L'injection de goudron est faite tantôt dans le ganglion mésentérique, tantôt dans le ganglion iléo-caecal. L'intervention est relativement simple, après laparotomie on découvre aisément le ganglion iléo-caecal, on doit parfois chercher un peu plus longtemps le ganglion mésentérique. Il faut éviter de confondre avec le ganglion, les amas de graisse voisins, qui parfois pelotonnés, peuvent prendre un aspect adénoïde. Le goudron est introduit à l'aide d'une aiguille extrêmement fine ; on injecte chaque fois 1/20 à 1/30 de centimètre cube d'huile goudronnée. Au moment de l'injection, le ganglion se colore vivement en noir et la preuve est ainsi faite que l'aiguille est en bonne place.

Les injections sont répétées tous les 15 jours pendant 2, 3 ou 4 mois. Certains rats ont reçu ainsi 8 injections intra-ganglionnaires de goudron.

Des 8 rats ainsi mis en expérience, 2 sont morts précocement à la suite d'incidents opératoires divers (lésions intestinales, péritoncite occlusive due à l'introduction intempestive d'une quantité importante de goudron dans le péritoine), 2 rats n'ont présenté aucun trouble clinique, hématologique ou ganglionnaire notable, 4 rats, au contraire, survivent et présentent des lésions ganglionnaires assez particulières et assez identiques pour qu'on en donne une description d'ensemble.

Chez aucun d'entre eux ne furent observés de désordres hématisques, le sang resta normal pendant toute l'évolution chez les rats, ni de troubles généraux, les animaux étaient florides et de bel aspect lorsqu'on les sacrifia 150 jours après le début de l'expérience.

Les modifications de l'aspect des ganglions évoluèrent selon un type régulier et que les laparotomies successives permirent d'étudier avec précision.

Pendant les 15 jours qui suivent la première injection, les ganglions ne sont pas modifiés ; leurs dimensions restent réduites ; et la seconde injection, comme la première, est ainsi faite dans un ganglion de petite taille. Un mois après le début de l'expérience, le ganglion injecté est considérablement augmenté de volume. Il semble avoir doublé ou triplé ses dimensions ; les chaînes ganglionnaires voisines ne sont pas modifiées.

Deux mois après le début, les troubles sont à leur maximum ; les ganglions injectés ont encore augmenté de volume ; tout le mésentère est bordé par un gros cordon lymphangitique, le long duquel on aperçoit des nodules lymphatiques, les uns de petite taille, les autres volumineux, pouvant atteindre ou même dépasser, bien qu'ils n'aient jamais reçu de goudron, le volume des ganglions, siège des injections. Certains de ces nodules prennent une forme bilobée.

Pendant tout le troisième mois, cette adénomégalie abdominale persiste stationnaire ; les autres groupes ganglionnaires ne se modifient pas ; dans un cas, la rate fut transitoirement hypertrophiée.

Puis, vers le 90^e, 100^e jour, bien que l'on continue les injections de goudron, le volume des masses ganglionnaires diminue, les cordons lymphatiques s'amincissent ; longtemps les ganglions paraissent plus volumineux qu'en leur état normal.

On les voit enfin vers le 120^e jour devenir tout petits, en même temps que transparait le goudron que, sans doute, masquait l'hypertrophie ganglionnaire. Lorsqu'on sacrifie l'animal le 150^e jour, l'aspect du mésentère est très particulier ; son bord libre présente un chapelet de grains noirâtres dont chacun représente l'amas central de goudron, qui servait de noyau aux nodules lymphoïdes hypertrophiés, observés trois mois auparavant.

HISTOLOGIE DES GANGLIONS. — *Aspects des ganglions prélevés en période adénomégalique.* — Fait très remarquable, les ganglions ayant reçu l'injection de goudron, et les ganglions voisins hypertrophiés sans que le goudron ait été porté à leur contact ont le même aspect.

On peut distinguer trois zones concentriques du centre à la périphérie :

1^o La zone centrale noirâtre est manifestement formée par le goudron. On doit admettre que le goudron s'est partagé, restant pour une part dans le ganglion où on l'avait introduit, tandis que d'autres parcelles vont s'arrêter en divers points du système lymphatique abdominal ;

2^o Autour de cette zone centrale, existe une zone claire très large correspondant à l'hyperplasie des centres folliculaires. Ce centre est formé de cellules réticulaires pressées les unes contre les autres, et de cellules lymphoïdes moins nombreuses ;

3^o Une zone plus étroite périphérique est formée presque exclusivement de tissu lymphoïde.

Dans l'ensemble, la structure du ganglion est conservée. Dans un cas seulement — et dans un ganglion qui n'avait pas reçu directement le goudron — les modifications histologiques étaient plus profondes ; l'architecture du ganglion bouleversée ; la glande tout entière envahie par une hyperplasie lymphoïde diffuse qui cernait une tache minuscule et noire centrale de goudron.

Aspect des ganglions prélevés lors de l'autopsie. — Les petits amas noirâtres qui persistent quelques mois plus tard lorsqu'on sacrifie l'animal, se montrent presque uniquement formés de goudron.

Autour du goudron, une mince coque de sclérose dans laquelle se trouvent épars quelques amas lymphoïdes pauvres en cellules représente la trace du ganglion atrophié.

La moelle osseuse, la rate, le foie, les poumons, n'étaient pas altérés.

EN RÉSUMÉ : *les injections intra-ganglionnaires de goudron ne provoquent pas chez le rat de troubles hématiques, ni de troubles généraux ; mais on voit sous leur influence se produire d'importantes altérations ganglionnaires caractérisées après 15 jours de latence : 1^o par l'hypertrophie du ganglion injecté ; 2^o le développement de nodules lymphoïdes tout le long du mésentère ; 3^o ultérieurement, la diminution de volume puis l'atrophie des ganglions qui se réduisent à une coque scléreuse entourant l'amas de goudron.*

Il est bien difficile de définir la nature exacte de ces désordres

ganglionnaires. On ne se trouve pas en présence d'adénites infectieuses ; les diverses recherches bactériologiques sont restées négatives et le bon état des animaux ne s'accorderait guère avec une telle infection ganglionnaire.

Il s'agit peut-être de phénomènes de blocage du système lymphatique abdominal tels ceux qu'on a pu observer au cours des essais de blocage du système réticulo-endothélial. Peut-être enfin s'agit-il simplement d'une inflammation lymphatique sub-aiguë et curable provoquée par le goudron lui même, d'une sorte d'adéno-lymphite par irritation. L'aspect de remaniement structural complet du ganglion observé dans un cas semble démontrer que la limite là encore n'est pas très nette entre ces processus d'inflammation chronique, et certaines tumeurs bénignes des ganglions.

Nous nous bornerons, sans les discuter plus avant, à l'énoncé de ces hypothèses.

La comparaison des effets des injections intra-ganglionnaires ou spléniques à ceux des injections intra-médullaires, met en lumière deux différences capitales. Le goudron introduit dans la moelle disparaît très vite, cesse d'être visible et provoque d'importants troubles hématiques ; introduit dans la rate ou dans les ganglions, il persiste sans se résorber et ne provoque pas de désordres sanguins appréciables.

Modifications du sang et des organes hématopoïétiques consécutives aux applications cutanées et sous-cutanées de goudron.

— *Modifications sanguines* : Les badigeonnages de la peau par le goudron, les injections sous-cutanées ou intra-veineuses de goudron ne semblent pas provoquer de modifications notables des éléments figurés du sang. Dans la plupart des travaux ayant trait au cancer du goudron, il n'est guère fait mention de la formule sanguine ; parfois on signale son intégrité.

Quelques auteurs pourtant se sont particulièrement attachés à cette recherche.

Les variations sanguines consécutives à l'application *cutanée* de goudron ont été étudiées par MOLLER, par MORAIS et BACELAR.

MOLLER chez les souris soumises à des badigeonnages répétés

de la peau par le goudron a constaté une augmentation considérable des globules blancs ; cette augmentation porterait surtout sur les lymphocytes. MORAIS et BACELAR ont étudié chez 20 lapins les modifications leucocytaires au cours du goudronnage, en tentant d'établir les formules hématologiques particulières aux diverses phases du développement des tumeurs.

Il semble que le nombre des leucocytes et le pourcentage des polynucléaires neutrophiles se réduisent au commencement des badigeonnages, ces réductions se maintenant lors de la formation des tumeurs bénignes et disparaissant quand celles-ci subissent une transformation cancéreuse. Mais ces modifications sont peu marquées et inconstantes.

Les effets sur la formule sanguine des injections *sous-cutanées* de goudron ont été l'objet des travaux de BABÈS et SERBANESCU. Chez les 5 lapins soumis à des injections sous-cutanées de goudron, BABÈS et SERBANESCU ont observé des modifications assez importantes des globules blancs. La première injection de goudron est suivie d'un abaissement notable du nombre des leucocytes ; cette leucopénie paraît proportionnelle à la quantité de goudron injectée ; ultérieurement le nombre des leucocytes augmente et atteint ou approche son taux normal. Les lymphocytes sont parmi les éléments blancs, les plus éprouvés par cette brusque diminution de nombre. Les polynucléaires ne sont que modérément diminués. Les monocytes ont le plus souvent une tendance à augmenter en nombre.

BICK au contraire, étudiant il est vrai les effets des injections intra-veineuses de goudron, a noté une augmentation du nombre des lymphocytes chez certaines des souris mises en expériences.

Nous avons chez le rat, cherché à apprécier l'influence sur la formule sanguine des applications cutanées, des injections sous-cutanées ou intra-veineuses de goudron. Dans la majorité des cas la formule sanguine n'est pas modifiée. Les désordres qu'il est parfois donné de constater sont ou minimes ou extrêmement éphémères ; ils restent dans la grandeur des modifications physiologiques. L'extrême instabilité du sang du lapin, la variabilité moins considérable mais nette aussi du sang de la souris expliquent peut-être certains des résultats relatés et certaines contra-

dictions tout au moins apparentes. Dans certaines conditions expérimentales, les applications de goudron sur la peau sont peut-être capables de modifier la formule sanguine mais la preuve formelle de cette action n'a pas encore été fournie. On doit jusqu'à plus ample informé conclure avec MORAIS et BACELAR qu'il n'est pas possible actuellement d'établir un tableau hématologique particulier au cancer expérimental du goudron.

Modifications des organes hématopoïétiques. — RATE : Plus que des modifications sanguines, le badigeonnage de la peau par le goudron paraît capable de provoquer des altérations des organes hématopoïétiques, de la rate essentiellement.

De nombreux auteurs parmi lesquels on peut citer BABÈS, BORCHI, ont signalé ces lésions. WATERMAN en a récemment repris l'étude. Les lésions observées consistent le plus souvent en foyers de dégénérescence myéloïde, plus fréquemment limités qu'étendus. BABÈS a noté, après badigeonnage de l'oreille du lapin, des lésions spléniques comparables — selon cet auteur — à celles de la maladie de Gaucher ; il s'agissait — il est vrai — de lésions précoces qui furent éphémères et suivies de phénomènes d'hyperplasie splénique avec intense activité des centres germinatifs malpighiens.

Ces diverses constatations histo-pathologiques, assez comparables à celles que nous avons observées dans la rate des animaux soumis aux injections intra-médullaires de goudron, obligent aussi à évoquer la fréquence des foyers spontanés de métaplasie myéloïde splénique chez les rongeurs. On est pourtant autorisé — dans la majorité des cas — à les rapporter au badigeonnage par le goudron. C'est du moins l'avis de la plupart des auteurs qui ont écrit sur le sujet.

L'accord en revanche n'est pas fait sur la relation qui unit ces altérations spléniques au cancer cutané provoqué par le goudron. Les uns considèrent qu'il s'agit d'une réaction viscérale en rapport direct avec le badigeonnage par le goudron, mais indépendante du cancer. Les autres estiment au contraire qu'il n'est pas de lésions spléniques sans qu'il y ait cancer et soupçonnent entre les deux phénomènes un rapport étroit, dont d'ailleurs la nature même reste encore obscure. A

l'appui de cette conception viennent les faits suivants observés par WATERMAN dans un élevage de souris badigeonnées avec du goudron. La rate reste indemne chez les animaux porteurs de tumeurs cutanées bénignes du type papillome. Elle est altérée lorsque les tumeurs cutanées sont malignes du type carcinome.

Ici trouve sa place le fait curieux et très particulier observé tout récemment par L. D. PARSONS. Un sarcome de la souris obtenu par introduction d'un composé dibenzanthracénique est greffé avec succès et atteint sa 20^e génération. Depuis la 4^e génération apparaît chez les souris greffées une leucémie désormais transmissible avec la tumeur ; c'est une leucémie incontestable caractérisée par une leucocytose considérable (90.000 à 400.000 leucocytes) et augmentant au cours des greffes successives, une anémie avec normoblastémie, une transformation myéloïde de la rate, la substitution au tissu normal de la moelle d'un tissu puriforme jaunâtre formé de polynucléaires, de myéloblastes, d'hémohistioblastes.

On peut discuter les rapports avec les injections de goudron, des désordres sanguins ; il est néanmoins très remarquable de voir une leucémie coïncider avec un cancer provoqué par le goudron, et se transmettre avec lui.

EN RÉSUMÉ : *les applications cutanées répétées de goudron ne modifient guère la formule sanguine. Avec une certaine fréquence au contraire on voit se développer des foyers de métaplasie myéloïde splénique chez les animaux soumis aux badigeonnages répétés de la peau par le goudron.*

TROISIÈME PARTIE

CHAPITRE XII

Des leucémies expérimentales.

(Données établies par les recherches récentes).

Avant de tenter l'interprétation des troubles myélo-hématiques provoqués par les injections intra-médullaires de goudron, nous rappellerons les principales tentatives faites en vue de produire ou d'étudier expérimentalement les leucémies et nous résumerons les données essentielles qu'elles ont permis d'établir.

Leucémies expérimentales, leucémies apparemment spontanées des animaux ont fait l'objet de très nombreuses études. Nous nous bornerons à citer les travaux désormais classiques de MM. P. EMILE-WEIL et A. CLERC ; seules nous retiendront les recherches récentes. Ces recherches se sont orientées dans des voies très différentes.

Certaines tentatives visent à produire des leucémies à l'aide d'agents chimiques, tel le benzol, tel l'indol.

D'autres études ont eu pour objet la leucémie spontanée et la leucémie transmissible de la souris.

La leucose des poules enfin a fourni depuis un quart de siècle le motif de travaux importants.

De ces trois sortes de recherches, les premières ont essentiellement été poursuivies en Allemagne, les secondes aux Etats-Unis, les troisièmes dans les pays scandinaves, aux Etats-Unis et en France.

La *leucémie benzolique* a été étudiée chez l'homme avant qu'on réussit à la reproduire expérimentalement. A MM. DELORE

et BERGAMANO revient l'honneur d'avoir publié le premier cas de leucémie provoquée par l'intoxication benzolique ; quatre ans plus tard en 1932, M.-P. EMILE-WEIL apportait une seconde observation ; la preuve était dès lors faite que le benzol peut engendrer la végétation des centres hématopoïétiques.

Ultérieurement MAITLAND, Alice HAMILTON relataient des faits comparables. A ces notions cliniques les remarquables expériences de G. LIGNAC sont venues apporter un fondement péremptoire ; entre ses mains les injections sous-cutanées de benzol se montrent capables de déclencher chez la souris blanche des leucémies de types variés. Ces leucémies évoluent pour leur propre compte après l'arrêt des injections de benzol. La rigueur avec laquelle ont été conduits ces essais, la prudence dont l'auteur fait montre dans l'appréciation des résultats ne permettent guère d'émettre de doutes quant à la valeur des faits relatés.

Nous ne nous proposons nullement de rappeler en détail les symptômes et les lésions des leucémies benzoliques expérimentales ; nous voulons simplement souligner certaines des données que fournit leur étude et qui sont capables d'aider à la compréhension des myélopathies provoquées par le goudron.

Un premier fait est capital ; l'existence d'une leucémie toxique est dès ce moment démontrée ; on connaissait auparavant les leucémies infectieuses, les leucémies des corps radio-actifs (P. EMILE-WEIL et LACASSAGNE, AUBERTIN) ; il faut désormais admettre qu'un poison aussi peut causer la leucémie.

Sans doute on savait depuis longtemps que les toxiques peuvent être à l'origine de certaines polyglobulies, de certaines leucocytoses.

Dès 1908, MM. Ch. AUBERTIN et STODEL provoquaient chez le lapin par intoxication mercurielle lente, des leucocytoses et des hyperplasies médullaires. MM. LANGLOIS et DESBOUIS, SELLING, LAUNOIS et LÉVY-BRUHL avaient montré que certains dérivés benzéniques déclenchent une polyglobulie accompagnée parfois de normoblastose, mais ce n'est qu'avec les travaux de MM. DELORE et BERGAMANO, P. EMILE-WEIL, G. LIGNAC que s'ouvre réellement le chapitre des leucémies toxiques. M. P. EMILE-WEIL écrivait en 1932 que ce chapitre ne ferait que s'agrandir ; l'étude des leucémies indoliques, celle des troubles héma-

tiques provoqués par le goudron semblent dès maintenant confirmer cette remarquable prévision. Assez comparables par leur constitution chimique, le benzol et le goudron engendrent d'ailleurs des hémopathies différentes. Une parenté incontestable existe en effet entre le premier agent chimique leucémigène connu, le benzol, et le goudron. Sans méconnaître l'extrême différence de leur constitution, la simplicité de l'un, la complexité de l'autre, il est permis de rappeler le rôle éminent que les carbures contenus dans le goudron jouent dans la production des néoplasmes ; le carbure cancérigène le plus actif qui ait été isolé est le 1-2 benzopyrène, hydrocarbure cyclique à 5 noyaux condensés.

Les leucémies provoquées chez la souris par le benzol diffèrent notablement des états polyglobuliques et leucémiques que le goudron produit chez le rat. Leur fréquence est beaucoup moins grande ; dans sa première série, LIGNAC expérimentant sur 54 souris ne vit apparaître de leucémies que chez 8 d'entre elles. En revanche, plus que la maladie provoquée par les injections intra médullaires de goudron, elles se rapprochent des leucémies humaines ; elles sont spécialisées à la série blanche et ne s'accompagnent pas d'hyperplasie érythrocytaire ; les infiltrations leucémiques viscérales y sont parfois notées, leur polymorphisme est grand et LIGNAC a observé des leucémies lymphoblastiques, des leucémies à matzellen, des leucémies myéloïdes.

De même que le goudron se montre tantôt cancérigène, tantôt leucémique, de même le benzol, dans les mêmes conditions expérimentales provoque tantôt la leucémie, tantôt des néoplasies conjonctives. Deux des souris soumises par LIGNAC aux injections répétées de benzol ont succombé à un lymphoblastome infiltrant aleucémique rappelant la lymphosarcomatose de KUNDRAT à forme médiastinale. Une relation — que montre souvent l'étude des leucémies expérimentales — est ainsi établie entre processus leucémique et processus néoplasique.

Leucémie indolique. — Les expériences de BUNGELER contribuent également à rapprocher leucémies et cancers.

Elles font voir ce rapprochement sous un jour nouveau, celui

que fournit l'étude des modifications métaboliques des organes. BUNGELER pense comme FISCHER-WASELS que le goudron provoque l'éclosion de cancer, non point par une action locale, mais en créant dans l'économie une disposition tumorale généralisée par les modifications qu'il apporte au métabolisme cellulaire ; de fait on relève chez les animaux soumis aux applications de goudron les troubles métaboliques qui, selon WARBURG, caractérisent la cellule tumorale : diminution de la respiration tissulaire, augmentation des fermentations. BUNGELER est alors conduit à se demander si certains produits bien déterminés du métabolisme des albuminoïdes ne pourraient provoquer des troubles semblables de la respiration et de la fermentation. A cette fin, il étudie les effets de l'indol ; il voit survenir des leucoses chez les souris soumises pendant plusieurs mois aux injections répétées d'indol.

Ces leucoses se présentent sous des formes variables, myéломatose leucémique (à myéloblastes, à éléments neutrophiles, à éléments basophiles), myéломatose aleucémique à éléments neutrophiles, lymphomatose aleucémique, lymphomatose subleucémique.

Les notions dont BUNGELER fit état pour bâtir son hypothèse de travail et entreprendre ses essais ne sont pas parfaitement avérées. Mais quelque opinion que l'on se forme de leur exactitude, les faits objectifs établis par lui demeurent, les conclusions sont valables que l'on peut tirer de l'analyse de ces faits.

Un second exemple est fourni — après celui que montre le benzol — de leucémie provoquée par un composé chimique ; comme le benzol, l'indol n'est leucémigène qu'à condition d'être introduit dans l'organisme par des injections répétées et chaque fois sous un petit volume.

Comme le benzol encore, l'indol est un agent morbide exogène capable de produire tantôt des leucémies et tantôt des tumeurs ; dans les mêmes conditions expérimentales, BUNGELER a vu survenir chez certains animaux des leucémies myéloïdes, chez d'autres des myéloses aleucémiques, chez d'autres des lymphadénomes, chez d'autres enfin des lymphosarcomes offrant tous les caractères des tumeurs malignes. Le métabolisme cellulaire, chez ces souris soumises aux injections répétées d'indol et deve-

nues leucémiques, présente des troubles comparables à ceux observés chez les animaux soumis aux applications répétées de goudron : diminution de la respiration tissulaire, glycolyse anaérobie.

Il paraît bien démontré que les agents pathogènes les plus divers, toxiques, infectieux, peuvent produire des leucémies ; mais on ne saurait complètement négliger le rôle joué par la disposition constitutionnelle du sujet soumis à ces divers facteurs extrinsèques. Certains biologistes vont même jusqu'à voir dans cette tendance constitutionnelle la cause majeure, voire la cause exclusive des leucémies.

A l'appui de cette conception, l'étude de la leucémie spontanée des souris paraît apporter quelques arguments.

La leucémie spontanée de la souris est connue depuis longtemps. EBERTH en 1878 en signala le premier cas. Après lui FAJERSTAJN et KUCZYNSKI (1892), TYZZER (1903), HAALAND (1911), M. LEVADITI en rapportèrent quelques exemples. Mais il s'agissait d'observations isolées et fortuites : l'étude systématique de la leucémie spontanée de la souris est relativement récente ; elle est due essentiellement à Maud SLYE, à J. P. SIMONDS. Ces auteurs ont su suivre un élevage très considérable de souris dans lequel les maladies leucémiques se montrèrent assez fréquentes. A la faveur de cette fréquence, ils ont pu préciser les caractères anatomo-cliniques de ces leucémies, et les conditions dans lesquelles elles se développent.

Les leucémies spontanées de la souris se présentent soit comme une leucémie lymphatique, soit comme une leucémie myéloïde. L'augmentation considérable du nombre des leucocytes dans les deux cas, la monotonie de la formule sanguine dans le premier cas, la bigarrure dans le second sont avec l'infiltration leucémique des viscères les caractères qui rapprochent ces deux formes des maladies humaines homologues. Mais quelques différences doivent être soulignées ; cliniquement la rate et les ganglions sont également hypertrophiés dans les deux formes chez la souris ; anatomiquement les lésions de la leucémie de la souris sont plus extensives que celles des leucémies humaines ; la capsule ganglionnaire est infiltrée, l'infiltration s'étend très fréquemment aux tissus et organes voisins. Dans l'élevage Slys,

les maladies leucémiques sont confinées à certaines lignées et n'apparaissent pas dans les lignées indemnes. Les expériences de croisement des lignées saines et des lignées leucémiques mettent en évidence l'importance du facteur héréditaire ; la tendance à présenter une leucémie, ou à n'en pas présenter semblent des caractères mendéliens, le premier de type récessif, le deuxième de type dominant.

Les recherches parallèles poursuivies par KORTEWEGG et surtout dans une série de remarquables travaux par RICHTER, Mac DOWELL et POTTER, par FURTH et STRUMIA, ont montré que la leucémie spontanée de la souris était transmissible. On sait que les nombreuses tentatives faites antérieurement pour transmettre la leucémie de mammifère à mammifère, ont presque toutes échoué ; jamais jusqu'à présent on n'a réussi à transmettre la leucémie de l'homme à l'animal ; chez l'animal la première tentative suivie de succès fut celle de SNIDJERS qui réussit en 1926 à transmettre en série une leucémie spontanée observée chez le cobaye.

RICHTER, Mac DOWELL et POTTER ont montré en 1930 que la leucémie spontanée de la souris est transmissible aux autres souris de la même famille par inoculation d'une émulsion de tissu, rate par exemple.

FURTH et STRUMIA ont pu ultérieurement transmettre la leucémie en utilisant le sang hépariné. La leucémie de l'animal receveur se développe rapidement. Les facteurs favorisant la transmission sont les uns intrinsèques : susceptibilité héréditaire (qui joue au moins pour certaines leucoses à transmissibilité peu étendue), âge jeune des animaux, les autres extrinsèques : multiplication des passages, voie intra-veineuse de l'inoculation, nombre des cellules inoculées.

L'exposition aux rayons X des animaux avant l'inoculation augmente les chances de succès de la transmission (KREBS, RASKE-NIELSEN et WAGNER, FURTH (1).

(1) Si l'on soumet un lot de souris non inoculées aux rayons X, on constate que le nombre des leucoses apparaissant ultérieurement chez ces animaux est plus grand que dans un lot d'animaux témoins de même provenance (KREBS, FURTH, HUEPER). Ces données purement statistiques ne permettent cependant pas de conclure qu'on a réalisé la reproduction des leucoses par ce procédé.

Toutes les expériences faites en vue de conférer la leucémie non plus par un broyat d'organe mais par un filtrat ont échoué ; SNYDJERS avait relaté chez le cobaye des échecs identiques et cette impossibilité de transmettre la maladie par le filtrat oppose nettement la leucémie de la souris à l'érythroleucose transmissible des poules.

Les importantes recherches qui se poursuivent permettront sans doute de préciser l'étiologie de la leucémie spontanée de la souris et surtout la nature de cette propriété leucémo-transmissible. Il serait prématuré de vouloir dès maintenant conclure, mais il est permis de tirer quelques enseignements de cette étude des leucémies des souris.

La notion de leur existence même est très importante ; il est essentiel de ne pas la méconnaître dans l'appréciation des résultats expérimentaux. Le pourcentage important des succès, l'étude systématique d'un très grand nombre d'animaux témoins du même élevage permettent déjà d'éliminer l'hypothèse d'une maladie spontanée fortuitement intervenue.

Chez le rat, toutefois, les maladies spontanées des organes hématopoïétiques sont infiniment moins communes que chez la souris ; quelques cas sporadiques ont été observés ; WOOLEY, WHERRY, BULLOCK ont vu des lymphosarcomes chez le rat sauvage. Jamais jusqu'à présent, à notre connaissance, des familles entières de rats leucémiques ont pu être étudiées.

Dans les cas mêmes où les expériences ont été conduites d'une façon rigoureuse, le rôle adjuvant, favorisant d'une prédisposition constitutionnelle ne saurait être méconnu. LIGNAC, BUNGELER ainsi ont pris grand soin d'éliminer les coïncidences. LIGNAC n'a jamais observé de leucémies chez les 1.465 souris de l'élevage qu'il a eu l'occasion d'autopsier. BUNGELER étudiant un très grand nombre de souris n'a découvert que deux cas de lymphadénose. Néanmoins on ne peut manquer d'être frappé de la ressemblance relative des hématopathies provoquées par le benzol ou l'indol avec les leucémies dites spontanées de la souris. Un fait analogue a été observé chez la poule et nous l'avons signalé plus haut ; la leucémie provoquée chez la poule par injection intra-médullaire de goudron est très comparable à la leucémie spontanée du même animal. Il semble

difficile de nier l'existence d'une tendance, d'une prédisposition des organes hématopoïétiques à proliférer dans un sens assez déterminé sous l'influence d'agents exogènes divers.

Comme l'étude des leucémies benzoliques et indoliques, l'étude des leucémies spontanées et transmissibles de la souris met en évidence la parenté étroite des leucémies et des tumeurs. Dans l'élevage de Maud SLYE les leucémies apparaissent exclusivement dans les lignées héréditairement prédisposées au cancer ; dans les lignées indemnes de cancer, on ne découvre jamais d'individus leucémiques ; dans une même lignée voisinent des souris leucémiques et des souris atteintes de lymphosarcomatose, de leucosarcomatose, ou de lymphadénome aleucémique, voire écrivent les auteurs de « maladie de Hodgkin ». Chez un même animal, les deux processus peuvent s'intriquer et l'on voit parfois une poussée leucémique couper l'évolution d'un lymphosarcome, une leucémie se compliquer de tumeurs de type néoplasique.

Les biologistes américains professent des opinions différentes au sujet de la pathogénie de ces leucémies spontanées et transmissibles de la souris. Tous s'accordent à souligner que leur étude confirme l'hypothèse de la nature tumorale des leucémies.

L'étude des **érythro-leucoses des poules** s'est poursuivie dans deux directions. Depuis les travaux fondamentaux d'ELLER-MANN et BANG et pendant plus de vingt ans, l'analyse des symptômes, le groupement des syndromes anatomo-cliniques furent l'objet presque exclusif des recherches et des discussions ; à ces travaux s'attachent les noms de BURCHARDT, MAGNUSSEN, HIRSCHFELD et JACOBY, SCHMEISSER, BATTAGLIA et LEINATI, JARMAI, etc. En ces dernières années, une tendance nouvelle s'est dessinée, les rapports avec les processus néoplasiques de la leucose des poules ont été étudiés ; d'importants essais expérimentaux ont tenté de les mettre en lumière (OBERLING et GUÉRIN, FURTH, ENGELBRETH-HOLM et ROTHE-MEYER).

Ces différentes recherches, les premières par certains des caractères cliniques qu'elles ont précisés, les secondes par le rapprochement qu'elles soulignent entre leucémies et néoplasmes

sont capables d'éclairer la nature des troubles provoqués chez le rat par le goudron.

Maladie spontanée s'observant avec une fréquence variable dans la plupart des pays d'Europe et aux Etats-Unis, transmissible par injection de sang, de suspension d'organes, ou même de filtrats d'organes sur bougie Berkefeld, l'érythro-leucose des poules se présente comme un processus prolifératif intéressant de façon plus ou moins élective une lignée de cellules sanguines et aboutissant à un essaimage massif dans le sang et dans les organes de cellules jeunes incomplètement différenciées. Elle répond proprement à la définition des leucémies.

La prédominance habituelle de l'atteinte de la lignée rouge, la fréquence des atteintes associées de la lignée rouge et de la lignée blanche sont deux caractères importants communs à l'érythro-leucose des poules et à la maladie myélo-sanguine provoquée chez le rat par le goudron. Chez la poule sans doute, le nombre des globules rouges est plus souvent diminué ; mais les modifications qualitatives des éléments rouges (anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, apparition en nombre souvent énorme de formes jeunes de divers types) sont les plus communes des altérations cytologiques du sang ; les titres de leucémie érythroblastique, d'érythroblastose transmissible que l'on a proposé de donner à la maladie soulignent l'importance de ces désordres hématiques. Tantôt il s'agit de formes purement érythroblastiques, tantôt de formes érythroblastiques avec réaction myéloïde ; dans ces formes mixtes la réaction blanche est presque toujours plus tardive que les altérations érythrocytaires ; nous rappellerons qu'une précession identique s'observe chez les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron. Les formes purement myéloïdes rappelant la leucémie myéloïde humaine sont rares dans les deux cas.

Il serait vain de poursuivre un tel parallèle entre deux maladies aussi différentes par leur étiologie, l'animal chez lequel elles évoluent.

Une maladie qu'on s'accorde très généralement à considérer comme leucémique, l'érythroleucose des poules, intéresse essentiellement les éléments de la série rouge, et touche fréquemment les deux lignées à la fois. Ce fait mérite d'être retenu.

Nous y ferons appel dans l'interprétation de la maladie du rat.

Deux particularités méritent encore d'être rappelées : chez la poule érythroleucosique comme chez le rat soumis aux injections intra-médullaires de goudron, l'état général n'est souvent altéré que tardivement. Seul l'examen systématique du sang permet de suivre le développement initial de la maladie. Dans l'un et l'autre cas des formes curables ont été observées. On a signalé que certaines poules, après avoir présenté des signes morbides nets se rétablissent peu à peu et guérissent complètement. Nous avons chez le rat constaté des formes comparables.

Nos tentatives de reproduction expérimentale des leucémies par les injections intra-médullaires de goudron furent suscitées par l'hypothèse d'une relation très étroite entre processus leucémique et processus cancéreux. Cette hypothèse, il est remarquable de constater que les recherches récentes sur l'érythroleucose des poules lui ont apporté des arguments positifs importants. Ces recherches ont été poursuivies d'une part en France par M. OBERLING avec ses collaborateurs GUÉRIN et BOJC, par M. J. TROISIER, aux Etats-Unis, par FURTH, au Danemark par ENGELBRETH-HOLM et ROTHE-MEYER, par NYFELDT.

Sans doute, l'apparition de lésions tumorales chez des poules injectées avec des souches leucémiques avait-elle été antérieurement, à diverses reprises observée ; mais ces tumeurs de structure fort variable pouvaient être dues à des causes surajoutées et indépendantes du virus leucémigène. Les constatations de M. OBERLING sont beaucoup plus valables, puisque c'est en modifiant le cytotropisme du virus qu'il a obtenu des lésions tumorales, indiscutablement en rapport celles-ci, avec l'agent de la leucémie. L'utilisation, dans les essais de transmission, d'un matériel leucémique modifié par un séjour prolongé à la glacière et à la glycérine permet d'observer des changements importants dans le comportement du virus ; son champ d'activité s'étend peu à peu aux cellules endothéliales vasculaires, aux cellules conjonctives coelomiques, et son pouvoir pathogène vis-à-vis de ces cellules se manifeste par des productions tumorales le plus souvent de nature sarcomateuse. L'intrication des lésions anatomiques, puisqu'on voit chez un même poulet coïncider des in-

filtrations leucémiques et des productions néoplasiques, le polymorphisme pathologique au cours des passages, puisqu'on voit l'inoculation d'une érythroblastose pure déclencher une production tumorale et inversement la greffe de sarcome provoquer toutes les variétés leucémiques, semblent démontrer l'identité du virus leucémique et du virus tumoral.

Cette relation étroite qui unit la leucémie des poules et les processus néoplasiques s'est trouvée, après M. OBERLING, confirmée par d'importants travaux dus à FURTH, à ROTHE-MEYER et ENGELBRETH-HOLM, et à M. Jean TROISIER.

FURTH a étudié une souche transmissible de leucémie lymphoïde qui, au cours des inoculations successives, a donné sur 294 poulets inoculés, 131 leucémies lymphoïdes, dont 60 avec productions lymphomateuses, 14 leucémies myéloïdes et 10 cas de leucémies associées avec des formations tumorales du type de l'endothéliome de MURRAY-BEGG; comme le souligne M. OBERLING, cette constatation est particulièrement importante puisque les lésions leucémiques de cette souche, plus encore que l'érythroblastose, se rapprochent des leucémies des mammifères.

ROTHE-MEYER et ENGELBRETH-HOLM ont observé à l'autopsie d'un coq, inoculé 3 mois $1/2$ auparavant avec du matériel érythroblastique, une leucémie myéloïde et des tumeurs sarcomateuses osseuses et musculaires. En injectant le sang de cet animal en série à d'autres poulets, les auteurs ont vu, dès le troisième passage, les lésions érythroblastiques se compliquer de productions sarcomateuses. De multiples passages leucémies-sarcomes et sarcomes-leucémies ont ultérieurement été obtenus. Il paraît bien qu'il s'agit d'un virus unique qui, en raison de l'instabilité de son cytotropisme, est apte à produire tantôt une leucémie, tantôt un sarcome. Cette instabilité du virus, provoquée expérimentalement dans les essais de M. OBERLING, paraît ici avoir été spontanément acquise.

M. Jean TROISIER, au cours de ses études sur la sarcomatose des poules, a observé des faits de même ordre; il a vu l'inoculation d'une leucémie provoquer un ostéo-chondro-sarcome avec leucocytoblastose, l'inoculation d'un sarcome fibro-cellulaire amener la mort en deux mois avec leucose intra-vasculaire,

l'inoculation de sang leucémique déterminer une sarcomatose généralisée.

La réunion de ces constatations concordantes permet de valables conclusions ; un même agent morbide est capable tantôt de produire des leucémies, tantôt des sarcomes, tantôt à la fois des leucémies et des sarcomes.

CHAPITRE XIII

De l'interprétation des désordres observés.

§ 1. — Comparaison aux leucémies humaines de la maladie expérimentale, provoquée par les injections intra-médullaires de goudron.

La maladie provoquée par les injections intra-médullaires de goudron ne répond pas exactement à un type connu en pathologie humaine. Il n'est pas sans intérêt de la comparer aux hémopathies autonomes de même ordre et de tenter, à l'aide de cette confrontation, de grouper et d'interpréter les désordres observés chez les animaux mis en expérience.

Certaines données objectives doivent auparavant être soulignées. L'affection déclenchée par l'introduction de goudron dans la moelle osseuse constitue une entité morbide nettement caractérisée. Nous faisons ici abstraction des diverses espèces animales trop pauvrement étudiées, pour ne retenir que le rat blanc chez lequel les essais expérimentaux ont été menés sur une échelle assez large ; on peut avancer que chez lui, le groupement des symptômes ne représente pas une association fortuite et hétéroclite. Il semble bien s'agir d'une maladie homogène, assez constante dans son expression et dont les diverses variantes anatomo-cliniques ne modifient que partiellement l'allure générale. Les traits essentiels de cette maladie sont les suivants : augmentation du nombre des globules rouges et des globules blancs, présence dans le sang d'éléments figurés anormaux (jeunes ou malades) de l'une et l'autre lignée, lésions importantes de toute la moelle osseuse, atteinte inconstante et discrète de

la rate, intégrité habituelle des différents viscères, stérilité, altération de l'état général avec évolution fatale.

Cette maladie bien définie est encore une maladie subaiguë, chronique. Son développement, non pas immédiat, mais tardif, sa longue durée — nous avons vu que son cours s'étendait sur plusieurs mois — sont les arguments dont on peut faire état pour la séparer complètement des réactions éphémères et transitoires que certains agents morbides sont capables de provoquer. La durée de la maladie apparaît d'ailleurs plus considérable encore si on la rapporte au temps normal de la vie du rat blanc dans les élevages, soit 3 ans en moyenne. Avant que l'animal succombe, il aura dans la majorité des cas été malade pendant le $\frac{1}{6}$ ^e de la durée moyenne de la vie dans son espèce. C'est bien là le fait d'une affection chronique. Les différentes expériences de contrôle dont nous avons relaté les résultats soulignent encore la valeur particulière des troubles consécutifs aux injections intra-médullaires de goudron, tant sont discrètes, peu significatives — quand elles existent — les modifications produites par l'introduction dans la moelle des substances les plus diverses.

Nous reviendrons sur la discussion du mécanisme par lequel le goudron, ainsi introduit dans la moelle, provoque de tels troubles médullaires, hématiques et généraux ; mais dès maintenant il est permis d'établir une relation directe entre les injections intra-médullaires de goudron et la maladie que l'on voit se développer à leur suite. L'hypothèse d'une pure coïncidence ne paraît guère admissible. La leucémie spontanée du rat est tout à fait exceptionnelle ; on ne connaît pas chez le rat des leucémies génétiquement transmissibles comparables à celles de la souris. Il faudrait supposer que par une infortune singulière, nos expériences aient porté sur la première famille connue de rats présentant un tel trouble. Le fait n'est pas absolument impossible ; il paraît bien peu probable. Sans doute les souches dont notre élevage est issu sont-elles peu nombreuses ; mais les manifestations pathologiques ont été de même ordre dans les deux familles étudiées, et chez les descendants de leur croisement. Les rats gris mis en expérience, ont souffert d'une maladie très comparable. Les désordres observés chez le cobaye, la souris, le singe, pour n'être pas identiques, viennent cependant

témoigner en faveur du rôle essentiel du goudron. Peut-être un facteur spécial tenant au terrain, une prédisposition morbide, une sorte de sol hématique ont-ils contribué au succès des expériences dans ces élevages de rats et expliquent-ils le nombre très petit des échecs.

Nous avons entrepris nos expériences pour éprouver au niveau de la moelle le pouvoir carcinogénétique, cytopoïétique du goudron. De fait la moelle osseuse paraît au même titre que la peau, un organe sensible au goudron. Le développement relativement tardif des troubles, l'évolution synchrone dans quelques cas de tumeurs cutanées bénignes et de l'hyperplasie myélo-hématique contribuent encore à assimiler les troubles observés dans la moelle et dans le sang, à ceux dont le goudron est capable de provoquer sur la peau le développement.

Ces prémisses une fois posées, il est possible d'arriver au vif de la discussion, à la comparaison aux leucémies humaines de la maladie provoquée chez le rat par les injections intra-médullaires de goudron.

La maladie des rats reproduit la plupart des traits dominants des leucémies humaines : augmentation du nombre des éléments figurés du sang, présence dans le sang circulant de cellules anormales, lésions médullaires spéciales.

L'augmentation du nombre des globules du sang, l'hyperplasie des cellules nobles du tissu sanguin, est un des caractères importants des maladies leucémiques, celui qu'on a retenu depuis VIRCHOW pour les nommer. On retrouve cette hyperplasie sanguine avec une très remarquable fréquence chez les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron. La seule numération des globules ne permet pas de séparer les hyperplasies leucémiques des leucocytoses et des érythrocytoses réactionnelles infectieuses. On s'accorde cependant à reconnaître que les augmentations monstrueuses, et durables du nombre des globules ne peuvent guère être le fait que des processus leucémiques. Or ce sont des augmentations de cet ordre qu'il est assez souvent donné d'observer chez le rat. Le nombre des globules blancs chez plusieurs animaux dépasse 100.000 et se maintient de façon durable au delà de ce chiffre. Fréquemment il varie entre 80 et

100.000 ; le nombre des globules rouges dépasse fréquemment 14.000.000 par millimètre cube. Dans certains cas, peu nombreux à la vérité, le nombre des éléments figurés est peu ou n'est pas augmenté alors que les formes anormales sont en quantité considérable dans le sang circulant, et que les lésions médullaires sont typiques. Ces formes rappellent les variétés aleucémiques des leucoses humaines. On sait bien aujourd'hui que pour être un caractère important, l'augmentation du nombre des globules n'est pas un caractère constant des maladies dites leucémiques, et cette inconstance justifie la substitution au terme de leucémie trop compréhensif, de celui de leucose que préfèrent de nombreux auteurs de langue allemande et de langue anglaise, et en France notre maître M. Paul CHEVALLIER.

Plus encore que les modifications quantitatives, la présence dans le sang d'éléments anormaux de type blastique caractérise les leucoses. Or l'érythroblastémie, la leucoblastémie comptent parmi les signes les plus importants de la maladie provoquée chez le rat par les injections intra-médullaires de goudron. On les trouve dans un très grand nombre de cas. La proportion des éléments anormaux dans le sang circulant est souvent considérable. Elle est assez fixe, assez constante, ne tend que rarement à régresser, et assez souvent augmente au contraire au cours de l'évolution. Ce sont là des traits qui la rapprochent encore de la leucoblastémie des leucoses humaines.

Les éléments anormaux, observés dans le sang des animaux chez qui par divers procédés on a tenté de reproduire des leucémies, sont souvent à peine différents des globules normaux. Plus souvent qu'une leucoblastémie, on provoque une myélocythémie, voire une métamyélocythémie ; le professeur NÆGELI a récemment souligné ce fait et montré qu'on ne saurait sans les plus expresses réserves considérer comme leucémiques, ces réactions métamyélocytiques. Les images sanguines constatées chez les rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron ne paraissent pas justifiables de ces critiques. Bien au contraire il est assez frappant de voir dominer parmi les éléments anormaux, ceux qui s'écartent le plus des cellules normales ; les myélocytes, les métamyélocytes ne sont souvent rencontrés qu'en faibles proportions alors que cellules souches, cellules leucoblas-

tiques, hémocytoblastiques, etc... sont abondantes. Dans certains cas l'image sanguine faite d'éléments blastiques et de cellules normales typiques à l'exclusion de types intermédiaires est très particulière et présente l'aspect d'un *hiatus leukemicus* sur lequel a insisté NÆGELI.

La nature même de ces cellules blastiques, ainsi observées dans le sang, ne saurait dans tous les cas être clairement définie.

Nous avons insisté plus haut sur les difficultés de cette interprétation morphologique ; il est souvent malaisé de classer ces cellules dans telle ou telle série de la lignée blanche, ou même de discerner si elles appartiennent à la lignée blanche ou à la lignée rouge. Cette difficulté souligne bien le caractère embryonnaire, la jeunesse extrême de ces éléments. Une réserve toutefois trouve ici sa place : si la majorité des auteurs considèrent, selon la conception classique, les cellules anormales des leucémies comme des cellules jeunes embryonnaires, quelques hématologistes inclinent à voir dans ces cellules anormales, des cellules altérées, malades et se refusent à y voir les équivalents des formes embryonnaires ; or dans le sang des rats soumis aux injections de goudron, on trouve des éléments qui, les uns justifient la première, les autres la seconde de ces conceptions. La ressemblance frappante des érythroblastes, des leucoblastes observés dans le sang des rats malades, avec les cellules de même ordre observées dans la moelle active des rats sains, oblige à assimiler les deux catégories d'éléments. Mais à côté de ces cellules — de type assez pur — nombreux sont dans le sang des rats malades les éléments altérés, informes, très modifiés, paraissant avoir souffert, ne rappelant souvent en rien les éléments de la moelle osseuse normale et paraissant véritablement être des cellules malades.

Dans quelques cas, le nombre des globules sanguins est démesurément augmenté, mais le sang circulant ne contient pas d'éléments anormaux ; on note seulement une modification de la formule, une augmentation des polynucléaires. De tels faits ne sont pas pour surprendre ; la leucémie du chien jadis étudiée par MM. P. EMILE-WEIL et CLERC présente parfois des caractères comparables. Plus récemment les études de M. P. EMILE-WEIL sur la leucémie à polynucléaires ont fait connaître chez

l'homme des faits analogues. En pareil cas l'examen des organes profonds montre des lésions leucémiques typiques. Il en était ainsi chez certains de nos rats. Cette anomalie n'exclut nullement l'idée d'un processus leucémique.

Un argument très fort en faveur de la nature leucémique de la maladie du rat est apporté par les caractères des lésions médullaires, par leur diffusion surtout.

La moelle du rat est fréquemment active et relativement riche en cellules ; nous avons signalé que cette hyperplasie physiologique n'était pas sans gêner l'interprétation des images pathologiques. Mais en dépit de cette richesse cellulaire, la moelle du rat sain ne rappelle guère la moelle des leucémies humaines. Au contraire chez le rat soumis aux injections intra-médullaires de goudron, la prolifération abondante, désordonnée des éléments cellulaires, leur enchevêtrement sur des coupes rigoureusement pratiquées rappellent les troubles observés en pathologie humaine. L'aspect des formes cellulaires qui sont fréquemment altérées dans leur protoplasme et dans leur noyau, est un élément commun de plus ; et comme on l'a vu, tantôt l'engorgement des mailles conjonctivo-vasculaires, la surcharge de la moelle en cellules souches évoquent très précisément les lésions classiques de la leucémie aiguë humaine, tantôt l'abondance des érythroblastes, la diversité de leurs aspects, la richesse de la moelle en éléments de la série rouge font songer à certains des aspects décrits dans la maladie de Vaquez.

Plus encore que les caractères analytiques de ces altérations, leur diffusion, leur extension à tout le système médullaire méritent d'être soulignées. Le goudron est toujours injecté dans la moelle fémorale ; les prélèvements portent régulièrement sur les moelles fémorales et humérales ; les images histologiques sont exactement les mêmes que l'examen porte sur la moelle fémorale au contact même de laquelle le goudron a été porté, ou sur la moelle humérale qui n'a jamais reçu, directement tout au moins, de goudron. Ce fait nous a paru constant ; jamais nous n'avons constaté de lésions fémorales isolées sans qu'ait réagi la moelle humérale ; il va sans dire que nous n'avons pas observé de lésions humérales sans que fût lésée la moelle fémorale mise en contact avec le goudron. On met parfois en évidence certaines

différences cytologiques entre les aspects d'un même os coupé à des niveaux différents. Mais ces différences sont minimales ; pratiquement les lésions — chez un animal donné et à un moment donné — sont très constantes quel que soit le segment de l'os sur lequel porte la coupe. Nous n'avons jamais vu qu'un segment médullaire fût très altéré sans que fussent altérés — dans des conditions très similaires — les segments sus et sous-jacents. Cette généralisation des lésions médullaires apparaît comme le caractère le plus important de la maladie provoquée par le goudron chez le rat ; il s'agit d'une myélopathie touchant la moelle osseuse sur une très grande étendue, vraisemblablement dans sa totalité, d'une maladie nettement systématisée. De tous les éléments qui rapprochent la myélopathie du rat et les maladies leucémiques humaines, celui-ci établit sans doute le lien le plus intime.

L'importance de ces analogies ne doit pas faire méconnaître les différences notables qui séparent myélopathie du rat et leucémies humaines.

Il est rare dans le cours des érythrémiés ou des leucémies humaines que l'hyperplasie cellulaire porte également sur les éléments blancs et sur les éléments rouges. Tantôt une des lignées seule est atteinte tandis que l'autre ne réagit pas ou réagit peu, c'est là le fait des polyglobulies. Tantôt à l'hyperplasie de l'une des sortes d'éléments s'associe l'aplasie de l'autre ; on sait bien avec quelle fréquence les leucémies s'accompagnent d'anémie. La myélopathie du rat n'est jamais aplasique. Dans certains cas les globules rouges (ou plus rarement les globules blancs) sont seuls hyperplasiés ; mais avec une fréquence assez remarquable la prolifération cellulaire porte sur les hématies comme sur les leucocytes. L'importance de ces lésions associées, érythrocytaires et leucocytaires également, hyperplasiques, est un caractère essentiel de la myélopathie provoquée par le goudron et qui la distingue des maladies humaines. Il ne convient cependant pas d'exagérer la valeur de cette distinction ; les cas où la réaction cellulaire chez le rat est purement érythrocytaire ou purement leucocytaire sont loin d'être rares. La leucémie des poules se présente en règle comme une érythro-leucémie. On connaît

bien chez l'homme ces syndromes érythro-leucémiques, où l'hyperplasie porte sur les deux systèmes, et même l'histoire clinique de la polycythémie pré-leucémique (P. EMILE-WEIL et R. CAHEN) n'est pas sans analogie par la précession des troubles hématiques sur les troubles leucocytiques avec les formes érythro-leucémiques de la maladie des rats.

En somme la distinction ici n'est pas très profonde ; les formes pures sont les plus fréquentes chez l'homme, les formes globales plus fréquentes chez le rat.

Une différence beaucoup plus importante découle de l'étude comparée des lésions viscérales.

Les leucémies humaines consistent essentiellement en la prolifération exagérée des leucocytes des organes hématopoïétiques. Ainsi il est relativement rare que les lésions médullaires soient isolées ; la rate, les ganglions lymphatiques sont le siège habituel d'altérations comparables par leurs caractères aux altérations médullaires ; on sait qu'il est fréquent d'observer des métaplasies myéloïdes (ou lymphoïdes) du foie, des amygdales, du thymus, de la peau, etc... Chez le rat soumis aux injections intra-médullaires de goudron, seule au contraire la moelle est lésée de façon intense et constante. Dans un nombre assez grand de cas, il est vrai, existent des lésions spléniques et dans quelques cas il paraît bien s'agir dans la rate de plages ou de foyers de métaplasie myéloïde, mais ces lésions restent modérées. Il est très rare qu'elles occupent une partie importante de l'organe. Fait plus grossier et plus objectif, l'hypertrophie de la rate reste modérée ; jamais ou presque jamais on ne rencontre chez les rats ces splénomégalias considérables si communes chez l'homme leucémique, et très fréquemment la rate n'est pas altérée. Cette discrétion des lésions spléniques, il ne paraît pas qu'on puisse l'expliquer par la rapidité de l'évolution de la maladie ; sans doute au cours des leucémies humaines à marche aiguë, il arrive que les lésions médullaires et sanguines contrastent avec des lésions spléniques très minimales ; avec notre maître M. Charles FLANDIN nous avons observé et publié un cas de cet ordre. Mais la maladie du rat est souvent longue et les lésions spléniques ne sont nullement l'apanage des formes prolongées. Enfin l'absence quasi-constante de lésions hépatiques, l'intégrité abso-

lue et constante des ganglions, du foie, des reins, confèrent toute leur valeur à la discrétion des altérations spléniques.

La maladie provoquée chez le rat par les injections intramédullaires de goudron lèse essentiellement la moelle osseuse et le sang ; elle respecte les autres viscères exception faite de la peau — on a vu la fréquence chez nos animaux des papillomes cutanés — et de l'appareil génital femelle dont le trouble paraît constant.

Si voisine donc des leucémies et des polyglobulies humaines par les caractères hématiques, par la systématisation des lésions médullaires, la myélopathie du rat s'en distingue notablement par l'importance minime des altérations des autres organes hématopoïétiques, par l'absence des foyers d'infiltration leucémiques des viscères. Cette différence est fondamentale et le nombre assez considérable de rats mis en expérience (354) lui donne une base anatomo-clinique solide. De cette distinction, de cette allure particulière qu'elle confère à la maladie du rat, on peut proposer plusieurs interprétations. Il est possible que la myélopathie du rat réalise une forme approchée, incomplète de la leucémie humaine ; si l'on admet cette hypothèse on doit tenir compte des lésions spléniques malgré leur discrétion, on peut espérer, en modifiant les conditions expérimentales, approcher plus encore des caractères des leucémies humaines et un jour peut-être reproduire chez le rat avec le goudron une maladie en tout identique à la polyglobulie ou à la leucémie de l'homme.

Mais on peut concevoir autrement cette comparaison de la myélopathie du rat et des leucémies humaines et tenter d'expliquer les différences qui les séparent en hasardant l'hypothèse de travail suivante. De nombreux auteurs — quelque conception qu'ils aient des relations des leucémies et des sarcomes — admettent la nature infectieuse des leucémies. GILBERT et M. P. EMILE-WEIL ont jadis défendu cette conception. Nous n'énoncerons pas tous les arguments dont on a, en faveur de cette théorie, fait état ; nous nous bornerons à évoquer la belle observation récemment publiée par M. BRULÉ et ses collaborateurs, de leucémie aiguë consécutive à une inoculation septique. Certains des médecins qui admettent une telle théorie — tel notre maître M. Paul CHEVALIER — considèrent comme autant

de métastases infectieuses, emboliques en quelques sorte, les foyers leucémiques observés au sein des divers viscères. Si une telle hypothèse se trouvait un jour démontrée, il deviendrait aisé de concevoir les caractères qui séparent la myélopathie du rat des leucémies de l'homme, les conditions étiologiques différentes expliquant les désordres anatomo-cliniques différents. La leucémie humaine dans cette hypothèse apparaît comme une maladie associée, accompagnée. L'agent infectieux supposé touche essentiellement la moelle osseuse et le sang, mais aux lésions médullaires et sanguines fondamentales s'ajoutent des lésions viscérales, conséquences de l'essaimage de cet agent infectieux.

Provoquée au contraire par l'action locale d'un toxique, la myélopathie du goudron représenterait une leucémie pure ; elle serait formée essentiellement des lésions médullaires systématisées et des altérations sanguines, à l'exclusion de toutes lésions viscérales contingentes. Cette intégrité relative des viscères s'expliquerait par les affinités spéciales du goudron. Les organes hématopoïétiques autres que la moelle, les divers viscères paraissent peu capables de s'hyperplasier sous l'influence du goudron. Celui-ci a exercé essentiellement son action sur les organes qui lui sont sensibles, la peau dont la sensibilité est connue depuis plus de 20 ans, la moelle osseuse dont nous pensons avoir montré la sensibilité, le sang, peut-être les ovaires.

Cette conception aurait le mérite de fournir une explication assez satisfaisante des faits. Elle demeure, en l'état actuel des connaissances, purement hypothétique.

§ 2. — Contribution apportée par l'étude de la myélopathie du goudron à la théorie de la nature néoplasique des leucémies.

Que l'on retienne l'une ou l'autre des deux hypothèses précédentes, la parenté qui unit les leucémies ou les polyglobulies humaines et la maladie provoquée chez le rat par les injections intra-médullaires de goudron ne paraît pas douteuse. Il est intéressant de souligner la contribution apportée par l'étude de

la myélopathie du goudron à la théorie de la nature néoplasique des leucémies.

Soutenue jadis par BENDA, BANTI, BARD, RIBBERT, STERNBERG, M. SABRAZÈS, fondée alors sur de seuls arguments anatomiques et cliniques, la conception qui faisait de la leucémie un cancer du sang tomba ensuite en désuétude. Le développement des études sur les maladies bactériennes conduisit à admettre la nature infectieuse des leucémies et la plupart des auteurs jugeaient cette conception inconciliable avec la théorie néoplasique classique.

Depuis quelques années, les deux théories n'apparaissent plus exclusives l'une de l'autre et la théorie de la nature néoplasique des leucémies connaît un regain de faveur que justifient de nombreux faits nouveaux cliniques et expérimentaux. Nous n'insisterons pas sur les acquisitions cliniques, sur les progrès que la connaissance des leucémies à tumeurs a permis de réaliser. Mais on peut souligner ce fait que la plupart des études expérimentales récentes tendent à rapprocher les leucémies des néoplasmes du tissu conjonctif.

L'étude des leucémies spontanées et des leucémies transmissibles de la souris a permis aux auteurs américains de mettre en valeur l'association fréquente, l'intercurrence fréquente soit chez le même animal, soit dans le même élevage, de leucémies, de lymphadénie aleucémique, de lymphosarcome.

Les biologistes allemands qui ont provoqué des leucémies avec l'indol ont conclu à l'identité des phénomènes métaboliques des leucémies et du cancer.

Les travaux de MM. OBERLING et GUÉRIN, sur la leucose des poules ont montré la possibilité de transformer un virus leucémigène en un virus cancérigène, capable de produire des sarcomes.

A ce faisceau d'arguments, dont la concordance est d'autant plus remarquable qu'ils sont fournis par des essais expérimentaux très dissemblables, nos recherches apportent un élément nouveau dont l'intérêt est d'être également concordant. Le goudron, corps dont on connaît le pouvoir cancérigène, se montre, lorsqu'on l'introduit à plusieurs reprises au contact de la moelle osseuse, capable de provoquer une maladie très comparable

aux leucémies humaines. C'est un fait notable que cette maladie provoquée par des injections localisées soit généralisée à tout le système médullaire. On connaît maints exemples de l'action à distance du goudron, on a déjà supposé que cette action pouvait s'exercer sur un système donné, tel le système réticulo-endothélial ; mais l'étude des troubles consécutifs aux injections intra-médullaires de goudron met en évidence de façon objective une maladie spéciale à un système, provoquée par des injections localisées de goudron.

Comme nous le disions plus haut, on sait bien à l'heure actuelle que conception néoplasique et conception toxi-infectieuse des leucémies ne sont pas inconciliables. A la majorité des auteurs les leucémies apparaissent actuellement comme une sorte de sarcome du tissu hématopoïétique et du sang ; la différenciation très particulière du tissu conjonctif sanguin rend compte de l'allure spéciale des leucémies et des caractères qui les séparent des autres sarcomes conjonctifs. Ces sarcomes conjonctifs dont la leucémie apparaît ainsi proche parente, sont ceux dont la nature infectieuse a été le plus justement soupçonnée en ces dernières années à la suite en particulier des recherches de P. Rous. Ainsi les leucémies apparaissent actuellement à de nombreux biologistes comme un sarcome spécial, d'origine microbienne ; l'étude des leucémies de la poule apparaît confirmer cette conception.

Mais l'agent pathogène, s'il est habituellement de nature infectieuse, peut aussi être un toxique. Les recherches cliniques et expérimentales de la leucémie provoquée par le benzol l'ont montré ; l'étude de la myélopathie provoquée par le goudron montre un nouvel exemple de ces états leucémiques d'origine toxique. A l'exemple que fournit la leucose des poules, d'un agent animé capable de causer une leucémie et un sarcome, nous pouvons désormais joindre un corps toxique capable de provoquer selon les conditions expérimentales tantôt un cancer de la peau, tantôt une maladie systématisée des organes hématopoïétiques. Il semble légitime de concevoir les leucémies comme un sarcome spécial du tissu conjonctif sanguin reconnaissant habituellement une origine infectieuse, parfois une cause toxique.

§ 3. — Pathogénie.

Le pouvoir que possède le goudron, de provoquer des phénomènes hyperplasiques à distance de son point d'application, a fait l'objet de maints commentaires.

On a, pour tenter de l'expliquer, formé de nombreuses hypothèses. Nous les rappellerons brièvement en discutant le mécanisme, la pathogénie des troubles myélo-hématiques provoqués par les injections intra-médullaires de goudron.

Le goudron paraît bien l'agent essentiel de ces désordres ; il ne semble pas qu'on puisse lui faire jouer le simple rôle de vecteur d'un germe fortuitement introduit avec lui. Nous avons à différentes reprises tenté de transmettre de rat à rat la myélopathie provoquée par le goudron : que l'on injectât le sang, des émulsions de moelle ou de rate, ces tentatives conduisirent à autant d'échecs. Ces insuccès semblent s'inscrire assez formellement contre l'hypothèse de la nature infectieuse de la maladie des rats ; tout au moins ils permettent d'exclure l'intervention d'un germe banal.

Il est logique de supposer que les composés du goudron auxquels est dévolu un pouvoir leucémigène sont ceux dont l'action cancérigène a été éprouvée.

Nous avons malheureusement dû renoncer à poursuivre nos essais en employant l'un de ces dérivés benzanthracéniques récemment isolés ; nous ne pouvons donc fournir aucune preuve formelle de cette identité qui demeure toutefois extrêmement vraisemblable. On peut cependant concevoir qu'à ces divers composés appartiennent des affinités différentes, et que tel d'entre eux, capable de provoquer aisément des cancers cutanés, se montre médiocrement actif vis-à-vis de la moelle osseuse.

Cette hypothèse trouve un fondement dans les constatations récemment faites par SASAKI et YOSHIDA. Ces auteurs ont réussi à produire chez le rat blanc des cancers du foie par l'ortho-imido-azotual. Une minime différence dans la constitution chimique du produit toxique lui enlève sa propriété cancérigène, vis-à-vis du foie, mais lui confère le pouvoir de produire un papillome du jabot. Il semble exister un rapport entre la constitution

des agents chimiques cancérogènes et l'organotropisme dont ils font preuve.

Pour expliquer les réactions médullaires éloignées du point d'application, on peut — reprenant les termes énoncés pour un autre propos par M. OBERLING — concevoir soit une action à distance, soit une action générale du goudron. L'action à distance, comme l'a montré M. OBERLING, se réduit à une action locale après transport du goudron. Il est possible que la substance active du goudron soit charriée dans l'organisme par voie sanguine, qu'elle se fixe avec une dilection particulière sur les différents segments de la moelle, qu'elle exerce alors sur eux son action hyperplasiant ; la localisation presque exclusive du goudron véhiculé sur la moelle reste dans cette hypothèse assez mystérieuse ; cette difficulté ne suffit pas à faire rejeter cette première conception ; elle oblige à balancer sérieusement avant de l'admettre, et à envisager une autre hypothèse. On est conduit à se demander si cette réaction si particulière de tout le système médullaire ne représente pas sa réponse à des excitations parties de la moelle malade. Il est permis de supposer qu'au contact du goudron, la moelle s'altère, s'hyperplasia en émettant des hormones, des tréphones excitantes qui, elles-mêmes à leur tour vont se fixer sur les moelles saines et provoquer des phénomènes hyperplasiques. On voit tout ce que cette hypothèse comporte d'aventureux. Les fonctions endocriniennes de la moelle osseuse sont peu connues. Tout au plus peut-on rappeler à l'appui de cette hypothétique interaction médullo-médullaire, les désordres génitaux observés chez les femelles soumises aux injections intra-médullaires de goudron et la corrélation médullo-ovarienne dont ils semblent témoigner.

On pourrait *a priori* concevoir les troubles hématiques comme indépendants des troubles médullaires et admettre que le goudron exerce simultanément une action hyperplasiant identique mais indépendante sur le tissu sanguin et sur le tissu médullaire.

Une telle interprétation paraît peu vraisemblable. Il est infiniment plus probable que l'hyperplasie médullaire est primitive et que l'hyperplasie sanguine n'en représente que le reflet, la conséquence. Cette façon de concevoir la filiation des troubles

s'appuie sur plusieurs éléments objectifs ; l'étude de la chronologie des lésions nous a montré la précession des lésions médullaires sur les lésions sanguines ; l'analyse des caractères des cellules sanguines anormales les montre identiques en tous points aux cellules médullaires normales et anormales ; l'existence de formes cliniques purement médullaires, telles celles observées chez le cobaye doit aussi être rappelée.

On ne s'étonne point de voir les applications répétées de goudron dans la moelle osseuse produire de tels phénomènes hyperplasiques. C'est un fait bien connu en biologie que ce pouvoir excitant des petites doses toxiques, qui s'oppose à l'action destructrice des fortes doses. L'étude des leucémies benzoliques a mis en lumière un phénomène comparable, les doses minimales de benzol provoquent des hyperplasies sanguines, les doses importantes engendrent au contraire des aplasies. Nous rappellerons cependant que nous n'avons vu survenir d'aplasie médullaire ou sanguine chez aucun des animaux soumis aux injections intra-médullaires de goudron et quelle que fût la quantité de goudron injectée.

La capacité cytopoïétique de la moelle est bien connue ; on sait la rapidité avec laquelle dans le cours des leucémies humaines on voit augmenter le nombre des leucocytes. Certaines anémies, certaines infections peuvent être suivies d'une réaction leucémoïde énorme et remarquablement brutale. On reste néanmoins frappé de l'importance des hyperplasies sanguines provoquées par le goudron ; à maintes reprises, nous avons vu le nombre des globules rouges dépasser 15 millions, à plusieurs reprises le nombre des globules blancs dépasser 100.000 ; les modifications numériques considérables se produisent d'un jour à l'autre avec une vitesse surprenante. Ce pouvoir proliférateur de la moelle, est plus marqué sans doute chez les rongeurs, dont la moelle est longtemps active, que chez les autres mammifères. Il est vraisemblable que cette remarquable plasticité médullaire explique pour une part le déclenchement relativement facile de la myélopathie du goudron. Mais il faut rappeler l'indifférence de la moelle aux corps les plus divers que nous avons mis à son contact et souligner que sa sensibilité au goudron apparaît comme spécifique et sans doute exclusive.

Le volume modéré du produit injecté et la répétition des injections, les propriétés hautement hyperplasiantes du corps injecté, la plasticité, l'aptitude remarquable à la végétabilité du tissu lésé, tels sont les facteurs qui expliquent la fréquence et l'importance des troubles provoqués par les injections intra-médullaires de goudron.

§ 4. — Applications pratiques éventuelles.

L'étude de la myélopathie provoquée par le goudron permet d'apporter une modeste contribution à la connaissance des leucémies humaines ; elle ne semble pas fournir de données qu'on puisse utiliser dans leur traitement.

En revanche elle amène à envisager un traitement nouveau des aplasies médullo-sanguines. L'influence hyperplasiente que le goudron exerce sur la moelle osseuse, il semble qu'on pourrait la faire jouer pour réveiller l'activité des moelles osseuses sidérées dont l'aplasie est à l'origine de l'aleucie hémorragique, des agranulocytoses. Que ces syndromes soient secondaires à une intoxication grave, ou qu'ils apparaissent comme primitifs, ils revêtent souvent une très haute gravité. Les différentes thérapeutiques préconisées jusqu'à présent : transfusion, radiothérapie et même nucléotides du pentose sont d'une efficacité douteuse et au moins inconstante. Cette gravité, cette impuissance à laquelle on est souvent réduit semblent autoriser l'essai prudent de procédés nouveaux. Il paraît indiqué d'appliquer la méthode des injections intra-médullaires de goudron dans le traitement de ces aplasies graves.

Deux réserves préalables doivent cependant être faites : les injections de goudron dont on ne sait quels seraient au juste les effets chez l'homme, devront être limitées aux cas dont l'issue fatale apparaît absolument inéluctable. On sait que parfois le pronostic de ces syndromes est difficile à poser exactement et qu'il est donné d'assister à des améliorations spontanées assez surprenantes. De plus, il est peu probable qu'une seule injection intra-médullaire suffise à déclencher la réaction souhaitée ; à tout le moins cette réaction sera vraisemblablement retardée ; nous avons vu que chez le rat les modifications médullaires ne deve

naient nettes qu'aux environs du 15^e jour. Si l'on applique la méthode des injections intra-médullaires de goudron aux seuls cas paraissant désespérés, il convient de ne pas attendre que la maladie soit arrivée près de son terme. C'est dans le traitement des aplasies médullo-sanguines subaiguës et graves qu'il faudrait d'abord employer les injections intra-médullaires de goudron.

La mise en pratique de la méthode ne semble pas devoir entraîner de difficultés très considérables. La première trépanation pourrait être faite par le chirurgien ; un repérage précis de l'orifice de ponction permettrait de faire les injections ultérieures sans chaque fois perforer l'os à nouveau.

Nous regrettons de n'apporter ici que des indications théoriques. Le hasard ne nous a pas permis jusqu'ici d'éprouver les effets de cette méthode et les rares cas d'aplasie sanguine qu'il nous a été donné d'observer depuis deux ans ne se présentaient pas de prime abord, avec une gravité telle qu'on se crût autorisé à leur appliquer une méthode imprévisible dans ses effets.

CONCLUSIONS

Il semble légitime, lorsqu'on considère les relations étroites unissant les leucémies et les cancers, de tenter de produire des leucémies en portant le goudron, corps cancérigène, au contact de la moelle osseuse, organe dont les altérations sont si fréquemment à l'origine des leucémies.

Les conclusions que nos recherches permettent de formuler confirment dans l'ensemble le bien-fondé de cette hypothèse de travail.

La plupart de nos expériences ont été poursuivies chez le rat blanc. L'introduction répétée d'une quantité minime d'huile goudronnée dans la moelle osseuse provoque le développement d'une maladie subaiguë ou chronique caractérisée essentiellement par des désordres érythrocytaires et leucocytaires, des troubles généraux, des lésions médullaires, beaucoup plus rarement par des altérations spléniques. Ces différents troubles ont ces caractères communs de n'être pas immédiats, de ne débiter que plusieurs semaines après le début des injections de goudron et d'évoluer de façon autonome longtemps après la fin de ces injections.

Les désordres érythrocytaires sont fréquents (60 à 70 %), précoces, importants. Apparue brusquement vers le 20^e-25^e jour, la polyglobulie atteint des taux élevés (13, 14 millions), puis reste stationnaire pendant plusieurs semaines, parfois plusieurs mois. La polychromatophilie, l'anisocytose avec macrocytose sont habituelles. Un peu plus tardive, souvent importante aussi (20 à 100 hématies nucléées pour 100 globules blancs), l'érythroblastose se développe lentement et croît progressivement jusqu'à la mort.

Moins fréquentes (30 à 35 % des cas) et plus tardives que les désordres érythrocytaires auxquels elles sont souvent associées, les altérations leucocytaires consistent en une leucocytose souvent considérable (80 à 100.000 globules blancs par mm³), accompagnée soit d'une polynucléose neutrophile, soit d'une leucoblastose et d'une myélocytose assez importantes pour que le sang ait parfois un aspect leucémique.

A ces modifications sanguines, longtemps seuls témoins objectifs de la maladie s'adjoignent ultérieurement des troubles généraux : asthénie, amaigrissement.

Les lésions médullaires sont remarquables par leur précocité, par leur fréquence, par leur extension systématique à toute la moelle osseuse, par leurs caractères : prépondérance d'une forme cellulaire donnée (érythroblastes ou leucoblastes), richesse très grande de la moelle en éléments cellulaires. Le goudron injecté est résorbé avec une extrême rapidité.

L'intégrité constante des ganglions lymphatiques du foie et des différents viscères, la discrétion relative des altérations spléniques (habituellement inflammation subaiguë, rarement infiltration érythroblastique ou leucoblastique) contrastent avec l'importance des lésions médullaires.

Les manifestations cutanées ne sont pas rares, se présentent sous forme de papillomes cornés du nez, de végétations papillomateuses des oreilles et de la queue.

Fait très particulier, les femelles en expérience sont infécondes. Ce trouble ovarien paraît déterminé avec une fréquence particulière par les injections intra-médullaires de goudron : nous n'avons pas vu l'application extra-médullaire de goudron, l'introduction intra-médullaire de corps divers provoquer une stérilité comparable. Cette constatation, outre qu'elle souligne les rapports unissant les dysfonctionnements génitaux et la genèse des tumeurs malignes, conduit à admettre l'existence d'une corrélation fonctionnelle entre la moelle osseuse et le système utéro-ovarien.

Les divers troubles déclenchés par les injections intra-médullaires de goudron se groupent en des formes anatomo-cliniques assez variées. Les formes les plus fréquentes sont : 1^o la forme

érythroleucémique, forme complète évoluant en 4 stades : latence, polyglobulie avec érythroblastémie, érythroleucémie, cachexie ; 2^o la forme polyglobulique érythroblastémique et leucocytosique sans leucoblastémie ; 3^o la forme purement érythrocytaire, polyglobulique et érythroblastémique.

Beaucoup moins communes sont les formes purement leucocytaires ; les formes leucémiques sont rares, mais très importantes. La plupart de ces formes sont subaiguës, mais il est des formes aiguës, des formes chroniques et même des formes curables.

La variation des aspects cliniques ne nous a pas semblé en rapport avec la variation des conditions expérimentales. La prolongation de la période des injections ne modifie pas l'allure des troubles observés ; l'influence de la splénectomie sur le cours de la maladie paraît négligeable.

Nous avons échoué dans nos essais de transmission de la maladie provoquée par le goudron, quel que soit le matériel injecté (sang, moelle, rate), quelle que soit la voie d'introduction (sous-cutanée, intra-musculaire, intra-veineuse).

Les diverses espèces animales ne réagissent pas de façon univoque aux injections intra-médullaires de goudron. On observe chez le rat gris des troubles identiques à ceux notés chez le rat blanc, des troubles différents, mais comparables chez la souris (polyglobulie et hyperleucocytose chroniques), le lapin (forme fruste vue par TOSATTI), le cobaye (myélopathie hyperplasique aleucémique), le singe (état leucémoïde avec tuméfaction osseuse dans un cas), la poule (leucose myéloïde signalée par THOMSEN et ENGELBRETH-HOLM). En revanche, le chien et le chat ne présentent pas de troubles hématiques notables.

Les différentes substances que nous avons injectées dans la moelle osseuse du rat ne provoquent pas de désordres comparables à ceux dus au goudron. Les unes ne déterminent aucune modification de la moelle et du sang (huile d'œillette, sérum physiologique, extrait hépatique, folliculine, cobalt) ; les autres provoquent des troubles variables, sclérose médullaire (silice), éosinophilie (benzol), hémorragies multiples et graves (or),

leucocytose, polynucléose et myélocytose éphémères (indol), mais différents de ceux déclenchés par le goudron.

L'introduction de goudron dans les autres organes hématopoïétiques du rat (rate, ganglions) n'entraîne pas de modifications sanguines, mais seulement une hypertrophie modérée de la rate en cas d'applications spléniques, une hypertrophie transitoire du ganglion injecté et des éléments lymphoïdes voisins en cas d'injection intra-ganglionnaire.

Ces essais comparatifs soulignent l'importance de la maladie myélo-hématique provoquée chez le rat par les injections intramédullaires de goudron.

Par l'augmentation considérable du nombre des éléments figurés du sang, la présence dans le sang circulant de cellules anormales, les lésions médullaires hyperplasiques et systématisées, la maladie du rat se rapproche beaucoup des leucémies humaines ; elle s'en écarte au contraire par la fréquence des formes associées érythro-leucocytaires et surtout par l'intégrité habituelle des différents viscères. De cette importante distinction, de l'allure particulière que l'absence d'infiltration viscérale confère à la maladie du rat, on peut proposer plusieurs explications.

Il est possible que la myélopathie du rat représente une forme approchée, incomplète de la leucémie humaine.

Il est possible aussi que cette intoxication myélo-hématique par le goudron réalise une leucémie plus pure que les leucémies humaines, réduite aux lésions fondamentales médullaires et sanguines, ne comportant pas les lésions viscérales qui ne sont peut-être que des métastases infectieuses.

La connaissance des troubles myélo-hématiques provoqués par les injections intra-médullaires de goudron fournit un argument de plus en faveur de la théorie de la nature néoplasique des leucémies. Nos conclusions concordent ici avec celles auxquelles aboutissent toutes les études récentes des leucémies expérimentales (leucémie de l'indol et du benzol, leucémie spontanée et transmissible de la souris, leucémie de la poule). Les leucémies apparaissent ainsi actuellement comme des sarcomes spé-

ciaux du tissu conjonctif sanguin, reconnaissant tantôt une origine infectieuse (poule), tantôt une origine toxique (benzol, indol, goudron).

Nous n'avons pu élucider le mécanisme des troubles provoqués par les injections intra-médullaires de goudron. On peut aussi bien supposer une action à distance par transport du goudron, qu'une action générale, hormonale ou nerveuse. On peut objectivement retenir que le volume modéré du produit injecté et la répétition des injections, les propriétés hautement hyperplasiantes du corps injecté, la plasticité, l'aptitude remarquable à la végétabilité du tissu lésé, sont les facteurs qui expliquent la fréquence et l'importance des troubles observés.

La mise en évidence de l'action hyperplasiantes du goudron sur la moelle osseuse amène à envisager le traitement des aplasies médullo-sanguines par les injections intra-médullaires de goudron. La méthode devrait être prudemment appliquée et réservée aux cas considérés comme désespérés.

Vu : le Président de la thèse,

A. LEMIERRE.

Vu : le Doyen,

ROUSSY.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ANARDI (T.). — Sur les méthodes de Katzaroff et de Bittmann dans le cancer du goudron (*Néoplasmes*, 7, 65, 1928).
- AUBERTIN (Ch.). — Pathologie de la moelle osseuse in *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*, t. XXVI (Baillière, éditeur).
- BABÈS (A.). — Les lésions de la rate semblables à celles de la maladie de Gaucher obtenues par les injections de goudron chez le lapin (*Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 18, 718, 1929).
- La rate chez les lapins avec cancer du goudron (*Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 19, 327, 1930).
- BABÈS (A.) et SERBANESCU (L.). — Sur le mécanisme de production du cancer précoce du goudron chez le lapin (*Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, juillet 1928, 17, p. 509-511).
- Les lésions des ganglions consécutives à l'intoxication au goudron (*Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, janvier 1929, 18, n° 1, p. 115-119).
- Modifications du sang chez le lapin à la suite des injections de goudron (*Bull. Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1929, p. 194).
- BADILE (P. L.). — Sul cancro da catrame delle vescicole spermatiche (*Tumori*, 1927, 13, nos 1-2, p. 1-41).
- BANG (F.). — Processus histologique au cours de l'évolution des cancers du goudron chez les souris blanches (*C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. CXXXVII, p. 757).
- BARRY (G.), COOK (J. W.), HASLEWOOD (G. A. D.), HEWETT (C. L.), HIEGER (I.), et KENNAWAY (E. L.). — The production of cancer by pure hydrocarbène (*Proceeding Royal Society*, série B. Londres, 1^{er} avril 1935, 117, n° 804, p. 318-351).
- BASHFORD (E. F.). — Draft of a scheme for enquiring into the nature cause prevention and treatment of cancer (*Third Sc. Rep. Imperial Cancer Res. Fund.* Londres, 1908. Appendix II, p. 441).
- BAYET (A.) et SLOSSE (A.). — L'intoxication arsenicale dans les industries de la houille et de ses dérivés (*C. R. Soc. Biol.*, 82, 1144, 1919).
- BAYON (H.). — Epithelial proliferation induced by the injection of Gasworks Tar (*Lancet*, 2, 1579, 1912).
- BERNARD (J.). — L'érythroleucémie expérimentale provoquée par le goudron (*Le Sang*, t. VIII, n° 1, 1934, p. 28).
- Nouvelles études expérimentales sur les syndromes érythro-leucémiques provoqués par le goudron (*Le Sang*, t. VIII, n° 8, 1934, p. 982).

- La stérilité des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron (*Le Sang*, t. IX, n° 7, 1935, p. 751).
- Etat leucémoïde et tuméfaction osseuse provoqués chez le singe par injections intra-médullaires de goudron (*Le Sang*, t. IX, 1935, n° 7, p. 751).
- Reproduction expérimentale du syndrome hémorragique aurique (*Le Sang*, n° 1, 1935, p. 85).
- BLOCH (B.). — Zur Chemie und Biologie des experimentelle Teerkrebses (*Conf. intern. pour l'étude expérimentale du cancer du goudron*. Amsterdam, octobre 1922).
- BLOCH (B.) et WIDMER (E. F.). — Weitere Untersuchungen über die bei der künstlichen Krebserzeugung wirksamer Teerbestandteile (*Arch. für Dermat. und Syph.*, 152, 529, 1926).
- BONNE (C.). — Sur la présence de papillomes sur les muqueuses d'animaux badigeonnés au goudron (*C. R. Soc. Biol.*, 93, 907, 1925).
- Gezwellen van de lip, den mond, de maag en de longen bij geteerde muizen (*Ned. Tijdschr. v. Geneesk*, Haarlem, 18 juin 1927, n° 27, p. 3314-3316).
- BONNE (C.), LADDER (J.) et STREFF (G. M.). — Teerbanker bij apen (*Ned. Tijdschr. v. Geneesk*, Haarlem, 5 avril 1930, p. 1727-1744).
- BORGHI. — Le alterazioni precoci locali e generali negli animali catramati con speciale riguardo all'apparato reticulo-endothelia (*Tumori*, 12, 271, 1927).
- BORREL (A.). — Filaire et adénocarcinome (*C. R. Soc. Biol.*, L. 99, 1928, p. 1862).
- BORST (M.). — Experimentelle Erzeugung von Unterusgewächsen durch, ovarialhormone (*Semaine scientifique de Francfort A. M.* 2-9 septembre 1934, 2, p. 1-5. Thème, Edit., Leipzig, 1935).
- BOUSSER (J.). — Leucémie et traumatisme (*Thèse Paris*, 1935. A. Legrand, édit.).
- BRULE (M.), HILLEMANT (P.), COTTET (J.) et SIGUIER (F.). — Leucémie aiguë apparue après une inoculation septique (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, 1934, p. 314).
- BULLOCK (F. D.) et CURTIS (M. R.). — Spontaneous tumors of the rat (*J. Cancer research*, 14 janvier 1930).
- BUNGELER (W.). — Die experimentelle Erzeugung von Leukämie, aleukämischen Myelosen, Lymphadenosen und Lymphosarcom (*Klinische Wochenschrift*, t. XI, 1932, p. 1982 et *Frankfurter für Pathologische*, t. XLIV, 1933, p. 202).
- CARREL (A.). — Un sarcome du goudron de faible malignité transmissible par son extrait filtré (*C. R. Soc. Biol.*, 1926, t. XCIV, p. 337).
- CAZIN. — Des origines et des modes de transmission du cancer (Paris, 1894).
- CHEVALLIER (P.). — Projet de définition des éléments mononucléés du sang (*Le Sang*, 1932, p. 461).
- CIOLI (R.). — Tumori sperimentali da catrame dell'utero e loro sviluppo in rapporto alla funzione ovarica. Lesioni generali indotte dal catrame nell'organismo dei ratti bianchi (*Bull. e Atti della Acad. Med. di Roma*, 1929, 55, nos 11-12, p. 291-296).
- CLERC (A.). — Les leucémies in *Nouveau Traité de Médecine*, t. IX (Masson, édit. Paris).

- COOK (J. W.). — Polycyclic aromatic hydrocarbon (*J. of Chemical Society*, I, p. 1087, 1930 ; II, p. 487, 1931 ; III, p. 489, 1931 ; IV, p. 499, 1931 ; VIII, p. 2529, 1931 ; VIII, p. 3273, 1931).
- COOK (J. W.), HIEGER (I.), KENNAWAY (C. L.) et MAYNEARD (W. V.). — The production of cancer by pure hydrocarbon, part. I (*Proceed. Roy. Soc. (Section B)*, London, 1932-1933, p. 455-484) ; part. II (*Id.*, p. 485-496).
- COOK (J. W.) et HASLEWOOD (G. A. D.). — The synthesis of 5-6 dimethyl 1 : 2 benzanthraquinone, a degradation product of desoxycholic acid (*Journal of the Chem. Soc. London*, avril 1934, p. 428-433).
- COULON (A. de). — L'arsenic joue-t-il un rôle dans la cancérisation de la souris par le goudron (*C. R. Soc. Biol.*, 93, 1369, 1925).
- Le pouvoir cancérigène du goudron du vide additionné de différents corps chimiques (*C. R. Soc. Biol.* Paris, 18 septembre 1928, 99, p. 865-867).
- CRAMER (W.). — Systeme factors in the genese of cancer (*Brit. J. of Exp. Path.*, 7 janvier 1926).
- DEELMAN (H. T.). — Quelques remarques sur le cancer expérimental du goudron (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1923, t. XII, p. 24).
- DELORE et BERGAMANO. — Leucémie aiguë au cours de l'intoxication benzénique (*Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1928).
- DOBROVOLSKAIA ZAVADSKAIA (N.). — Distribution des cas de lymphadénome dans une lignée de souris (*Biol.*, t. 109, 1932, p. 263).
- Rapprochement de différentes lignées cancéreuses au point de vue de la distribution du lymphadénome (*C. R. Soc. de Biol.*, t. 109, 1932, p. 339).
- DODERLEIN (G.). — Der Teerkrebs der Weissen Maus. Eine experimentelle Studie (*Zeitsch. b. Krebsforsch.* 1926, 23, p. 241-335).
- DOMINICI (H.). — Etudes sur le tissu conjonctif. Inflammation du tissu conjonctif (*Arch. Anat. Micr.*, 1920, t. XVII).
- ELLERMANN (V.). — The fowl leucosis and the problem of leukaemia (1 volume, Gylendal, Londres, 1921).
- ENGELBRETH-HOLM (J.). — De la relation entre les différentes formes de leucose des poules (*C. R. Soc. Biol.*, t. CIX, 1932, n° 13, p. 1216).
- Transmission de la leucose des poules à des poussins (*C. R. Soc. Biol.*, t. CIX, 1932, n° 13, p. 1219).
- ENGELBRETH-HOLM (J.) et ROTHE-MEYER (A.). — On the connection between erythroblastosis myelosis and sarcoma in chicken (*Acta pathologica et microbiologica scandinavica*, 1935, p. 352).
- Variations in the percentage of takes in 3 strains of chickens leukosicos (*Id.*, 135, p. 366).
- ENGELBRETH-HOLM (J.) et ROTHE-MEYER (A.) et UHL (J.). — Further studies on the agent of chicken leukosis (*Id.*).
- FIBIGER (J.) et BANG (J.). — Experimental production of the cancer in white mice (*Académie royale des Sciences et Lettres du Danemark*, 1921).
- FIESSINGER (N.). — Les leucémies, in *Nouveau Traité de Médecine et de Thérapeutique*, t. XXVI (Baillière).
- FISCHER (H.). — Ergebnisse experimentellen Untersuchungen zur Erzeugung von Hautcarcinomen (Multiple carcinome der Haut

- durch Teerfütterung und Teerklymenerzeugt) (*Munch. med. Woch.*, 1928, 75, n° 27, p. 1151-1153).
- FISCHER-WASELS (B.) et BUNGELER (W.). — Regeneration und Geschwulstbildung (*Zeitsch. f. wiss. Biol. Abt. D. Wilhem Rous Arch. f. Entwicklungswech d. organismen*, 1927-112) (Analyse in *Index analyticus Cancerologiae*, 1928, p. 477).
- FLANDIN (Ch.), LENÈGRE (J.), ANDRÉ (R.), BOUSSER (J.) et BERNARD (J.). — Septicémie à streptocoque et dysplasie hémoleucocytaire (Leucémie aiguë) (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 1934, p. 356).
- FORESTIER. — La leucémie transmissible de la poule (*Thèse vétérinaire*, Paris, 1933).
- FURTH (J.). — On the transmissibility of the leucemia of fowls (*Proc. Soc. f. Exp. Biol. and Med.*, 1929, vol. 27, p. 155-157).
- Nature of the agent transmitting leucosis of the fowl (*Prod. Soc. for Exp. Biol. and Med.*, vol. XXVIII, 1932, p. 449).
 - On the resistance and filtrability of the agent transmitting leucosis (*Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med.*, vol. 28, n° 9, juin 1931, p. 985-986).
 - Observations with a new transmissible strain of the leucosis (leucemia) of fowls (*The Journ. of Exp. Med.*, 1931, n° 53, p. 243-267).
 - Studies of the nature of the agent transmitting leucosis of fowls. Its concentration in blood cells and plasma and relation to the incubation period (*Journ. of Exp. Med.*, vol. 55, n° 3, 1^{er} mars 1932, p. 465-479).
 - Studies on the nature of the agent transmitting leucosis of fowls. III. Resistance to dessication, to glycerin, to veezing and thawing; survival at ice box and incubator temperatures (*J. Exp. Med.*, vol. 55, n° 3, 1^{er} mars 1932, p. 495-504).
 - Lymphomatosis, myelomatosis and endothelioma of chickens caused by a filtrable agent. I. Transmission experiments (*Journ. of Exp. Med.*, vol. 58, n° 3, 1^{er} septembre 1933, p. 253-275).
- FURTH (J.) et STRUMIA (M.). — Studies on transmissible lymphoid leukemia of mice (*Journal of Experimental Medicine*, 1^{er} mai 1931, p. 715).
- FURTH (J.), SEIBOLD (H. R.) et RATHBONE (R.). — Studies on transmissible lymphadenose of mice (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, p. 629, 1932).
- Experimental Studies on lymphatomatosis of mice (*American Journal of cancer.*, t. 19, 1933, p. 52).
- FURTH (J.). — Transmission of myeloïde leukemia of mice (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, t. XXI, p. 1923).
- Transmission of myeloid leukemia of mice, its relations to myeloma (*Journal of experimental Medicine*, n° 3, 1935, p. 423).
 - Effects of Roentgen Rays on lymphomatosis of mice (*American Journal of Roentgenology*, t. 32, 1934, p. 376).
- FURTH (J.) et KABAKJIAN. — Studies on the effect of continuous exposure of mice to gamma rays of radium (*American Journal of Roentgenology*, t. 33, 1934, p. 227).
- FURTH (J.), SEIBOLD (H. R.) et RATHBONE (R.). — Experimental studies on lymphomatosis of mice (*American Journal of Cancer.*, t. 19, 1933, p. 521).

- GARSCHIN (W. G.) et PIGALEW (J. A.). — Experimentelle Untersuchungen über atypische Epithelwucherungen (*Ztsch. f. Krebsforsch.*, 33, 631, 1931).
- GILBERT (A.) et WEIL (P. E.). — La leucémie aiguë (*C. R. Soc. Biol.*, déc. 1897; *Arch. de Méd. exp.*, 1^{er} mai 1888).
- GRYNFELT (E.). — Les constituants morphologiques de la cellule dans le cancer (*Biologie médicale*, juillet-août 1935, vol. XXV, p. 353-444).
- GULDBERG (G.). — Changes in the skin and organs in white mice after painting with tar (*Acta path. microb. Scand.*, 41, 276, 1927).
- HAALAND (M.). — Spontaneous tumour in mice (*Fourth Sc. Report of the Imp. Research Fund*, 1911, p. 1).
- HANAU (A.). — Erfolgreiche experimentelle Übertragung von Carcinom (*Forschr. d. Med.*, 7, 321, 1889).
- HIEGER (I.). — The spectra of cancer producing tars and oil and of related substances (*Biochem. S.* 24, 505, 1930).
- HOFFMANN (E.), SCHREUSS (H. T.) et ZURHELLE (E.). — Beobachtung zur experimentelle Beschwubsterzeugung durch Teer Verschiedener Herkunft und Parafinn (*Deutsch. med. Woch.*, 49, 633, 1923).
- HUEPER (W. C.). — Leukemoid and leukemic conditions in white mice with spontaneous mammary carcinoma (*Folia haematologica Band 52 heft*, 2 août 1934).
- ISHIRASHI (M.) et OHTANI (S.). — Die künstliche Erzeugung des papillären Adenoms am kaninchen Magen (*Gann.*, 15 février 1921).
- ITCHIKAWA (K.). — Sur la production expérimentale du cancer du goudron (Congrès du cancer. Strasbourg, 1923, I, p. 29).
- ITCHIKAWA (K.) et BAUM (S.). — Etude expérimentale et comparée du cancer. II. Hématologie et sérologie chez le lapin normal et cancéreux (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1924, t. XIII, p. 27).
- JOLLY (J.). — Traité technique d'Hématologie (Maloine, Paris).
- JORDAN (H.). — Experimentelle Studie zur Frage der Krebsentschung durch Gaswerkteer (*Ztschr. f. Krebsforsch.* 19, 39, 1923).
- JOSEFSON. — Intra ossal injections (*Acta medica scandinavica*, t. XCI, n° 5, 6 avril 1934).
- KENNAWAY (C. L.). — The formation of a cancer producing substanes from isopropène (*J. Path. and Bact.* 27, 233, 1924).
- On the cancer producing factors in tar (*British Med. Journal.*, 1924, I, p. 564).
- Further experiments on cancer producing substances (*Biochem. Journal Cambridge*, 1930, 24, p. 497-504).
- KENNAWAY (E. L.) et HIEGER (I.). — Carcinogénie substances and their fluorescence spectra (*Brit. Med. Journal.* Londres, 1930, 7 juin, n° 3662, p. 1044-1046).
- KIMURA (N.). — Artificial production of a cancer in the lungs, following the intrabronchial insufflation of coaltar (*Japan Med. World*, 3, 45, 1923).
- KLIENENBERGER (C.). — Die Blutmorphologie der Laboriumtiere (Barth Leipzig., 1927).
- KORTEWEG (R.). — Une leucosarcomatose réinoculable de la souris (*Zeitschrift fur Krebsforschung*, t. 29, 1929, p. 455).

- KOOSE (W.) et CORDES (E.). — Geschwubster Zeugende Fernwirkung von Teer (*Beitr. z. Klin. Ch.*, 145, 692, 1929).
- KOSIR (A.). — Pljučni tumory pri katranskih miskah (*Zdravniškega vestnika Zagreb*, 1934, n° 10, p. 1-10).
- KROTKINA (N.). — Ueber den Einfluss von Graviditat und lactation auf die durch Teerpinselungen erzeugten Epithel. Wuchsnungen am Kaninschenohr (*Ztsch. f. Krebsforsch.*, 21, 450, 1924).
- LACASSAGNE (A.). — Influence d'un facteur familial dans la production par la folliculine de cancers mammaires chez la souris mâle (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 1933, 114, p. 427-428).
- LACASSAGNE (A.) et MONOD. — Essai de production de cancer par injections interstitielles de goudron dans le testicule (*Annales d'Anat. Path.*, 1934, t. I, p. 61).
- LAPLANE (R.) et BERNARD (J.). — Etudes anatomiques sur les syndromes érythréléucémiques provoqués chez le rat par le goudron (*Le Sang*, t. VIII, n° 8, 1934, p. 992).
- LATTERIS (S.). — Tumori sperimentali del rene e delle uretere (*Ann. Clin. Med. e Med. Sper.*, 19 janvier 1930).
- LAUBRY (Ch.) et MARCHAL (G.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétique in *Nouveau Traité de Pathologie interne* (Doin, édit.).
- LAUNOY (L.) et LÉVY-BRUHL (M.). — De l'action comparée du benzène et du cyclohexane sur les éléments figurés du sang (*Bull. de la Soc. de Chimie Biol.*, t. II, n° 3, juin-juillet-août 1920).
- LAVEDAN (J.). — Contribution à l'étude de la leucémie embryonnaire, leucémie aiguë des classiques (*Thèse de Médecine Paris*, 1922, n° 34).
- LECLOUX. — Recherches sur l'influence des graisses sur le cancer au goudron chez la souris (*C. R. Soc. Biol.*, 91, 1155, 1924).
- LEITCH (A.). — The effect of cessation of the irritant in the development of experimental tar cancer (*British Med. Journal*, 1922, II, p. 1101).
- Tar sarcoma in fowls (*III^e Conf. intern. du Zeeiwerhoek Vereeniging*. Amsterdam, De Bussy, édit., 1930, p. 91-95).
- LIGNAC (G. O. E.). — Die Benzolleukämie bei Menschen und Weissen Mäusen (*Klinische Wochenschr.*, XII, 1933, p. 109 et *Krankheitsforschung*, t. IX, 1932, p. 403).
- LOWENTHAL (K.). — Sarcome ou leucémie chez une souris (*Bull. Assoc. franç. étude cancer*. Paris, déc. 1933, 22, n° 9, p. 768-772).
- MACCHIARULO (O.) et BUNGELER (W.). — Durch Teer erzeugte eigenartige Veränderungen der Parotisdrüse (*Frankfurt Ztsch. f. Path.*, 371, 211, 1929).
- MAISIN (J.) et SMEDT (P. de). — Badigeonnage au goudron et stérilité chez la souris (*C. R. Soc. Biol.*, 91, 134, 1934).
- MAISIN (J.) et PICARD (E.). — Production expérimentale d'un épithélioma épidermoïde de la vessie chez le rat blanc (*C. R. Soc. Biol.*, 91, 799, 1924).
- MAISIN (J.) et COOLEN (M. L.). — Production de sarcomes chez le rat par injections de 1-2-5-6 dibenzanthracène et de 1-2 benzopyrène (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 109).
- MÉNÉTRIÉRIER (P.). — Cancer de l'estomac expérimentalement produit chez le rat par le goudron (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, 1924, t. XIII, p. 616).

- MERCIER (L.) et GOSSELIN (L.). — Lymphadénome expérimental de la souris obtenu par injection intrapéritonéale de goudron de houille (*C. R. de la Soc. Biol.*, 18 janv. 1930, t. III, p. 125).
- Goudron et tumeurs primitives du poumon chez la souris. (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 3 mai 1930, t. CIX, p. 54).
- Présence simultanée d'un épithélioma dendritique de la mamelle et d'un lymphadénome chez une souris. Hérité des cancers multiples (*C. R. Soc. de Biol.*, 28 novembre 1931, p. 841).
- Sur la possibilité d'obtenir chez la souris les manifestations ganglionnaires caractéristiques du lymphome malin de Borrel Haaland, par la greffe du lymphadénome massif du poumon (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 25 avril 1931, t. CVI, p. 1217).
- Contribution à l'étude du déterminisme de la formation des métastases ganglionnaires dans la greffe du lymphome massif du poumon de la souris (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 21 novembre 1931, t. CVIII, p. 765).
- MERTENS (V. E.). — Beobachtungen an Teertierem (*Ztsch. f. Krebsforsch.*, 20, 217, 1923).
- METTAM. — Leukemia in cattle (9th and 10th Reports Dir. of Veterinary Education and Research Union of S. Africa). Analyse par De Kock S. Afr. (*Vet. Med. Assoc.*, 1928, 1, p. 73).
- MILMAN. — Etudes hématologiques (*Le Sang*, 1934, p. 481).
- MIURA (K.). — Sur la production du cancer chez le rat blanc par l'ortho-amido-azotoluol, d'après les recherches expérimentales de Takaoki Sasaki et Tomizo Yoshida (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. 24, n° 5, juin 1935, p. 534).
- MOLLER (E.). — Histologische Untersuchungen über den Ausgangspunkt der experimentellen Teerkrebsbildung (*Zeitschr. f. Krebsforsch.*, 1923, t. XIX, p. 393).
- MORAIS (Erensto) et BACELAR (José). — Modifications leucocytaires au cours de la cancérisation expérimentale au goudron chez le lapin (*Soc. de Biol. de Porto*, 7 déc. 1933 ; *C. R. Soc. Biol. Paris*, 3 fév. 1934, 115, n° 5, p. 574-576).
- MURRAY. — Discussion on experimental production of malignant tumours (*Proc. Roy. Soc. London*, série B. 113-268, 292, 1933).
- MURPHY (J. B.) et STURM (E.). — Primary lung tumours in mice following the cutaneous applications of coal tar (*Journ. of Exp. Med.*, 1925, t. XIII, p. 693).
- NAEGELI (O.). — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik (Julius Springer, édit., Berlin, 4^e édit., 1931).
- A propos de la communication de Jean Bernard sur « l'érythro-leucémie provoquée par le goudron » (*Le Sang*, 1934, p. 94).
- NAKAMURA (K.). — Studien über die künstliche Erzeugung des Karzinoms (Gann. Tokio, 1927, 21, p. 40-41).
- NYFELDT (A.). — Leucose des poules. Une myéloblastose pure (*Le Sang*, 1934, p. 566).
- OBERLING (Ch.), GUÉRIN (M.) et GUÉRIN (P.). — A propos de la transformation sarcomateuse des fibro-adénomes mammaires transplantables du rat blanc (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. 24, n° 4, mai 1935, p. 232).
- OBERLING (Ch.) et GUÉRIN (M.). — Lésions tumorales en rapport avec la

- leucémie transmissible des poules (*Id.*, XXII, n° 3, mars 1933, pp. 180-212, 16 figures, bibliographie).
- Nouvelles recherches sur la production de tumeurs malignes avec le virus de la leucémie transmissible des poules (*Id.*, XXII, n° 5, mai 1933, pp. 3 6-359, 19 figures).
- La leucémie érythroblastique ou érythroblastose transmissible des poules (*Id.*, XXIII, n° 1, janv. 1934, pp. 38-81).
- OBERLING (Ch.) et RAILEANU (C.). — Prolifération papillomateuse de l'oreille du lapin provoquée par injection intratrachéale d'huile de vaseline goudronnée (*Id.*, 1930, p. 90).
- ORTEN (J. M.), UNDERHILL (A.), MUGRAGE (Gr.) et LEWIS (L. C.). — Production of experimental polycythemia with cobalt (*Proceed. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1931, t. XXIX, p. 174).
- PARODI (U.). — Sulla produzione sperimentale del carcinoma da Catrame (*Pathologica*, 15, 569, 1923).
- PARSONS (L. D.). — Leukaemia coincident with and transmissible by a spindlecelled Sarcoma in the mouse (*J. of Path. and Bact.*, 40-45-54, 1935).
- PERACHIA (G. C.). — Effeti del catrame imettato mel tessuto sotto-cutaneo (*Tumori*, Milan, 1931, 5, n° 1, p. 1-26).
- PERACHIA (G. et CASTELLANA (F.). — Ectomio della milza e tumori da catrame dello stomaco (*Tumori*, 14, 403, 1928).
- PÉRICAUD. — Cancérisation par le goudron (*Néoplasmes*, 8-85, 1929).
- PETRI (Svend). — Morphologie et nombre des globules sanguins chez des souris normales de laboratoire, pesant 7 à 20 gr. (*Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, 1933, t. X, p. 159).
- Recherches morphologiques et numériques sur les cellules de la moelle des os chez les souris blanches normales de laboratoire (*Acta pathologica e microbiologica Scandinavica*, 1934, t. XI, p. 1).
- PHILIPPSON (A.). — Kritische Bemerkungen zur experimentellen Krebszerzeugung (*Deutsch. med. Woch.*, 49, 911, 1923).
- PIGALEW (I. A.). — Sur le mécanisme du développement du cancer du goudron (*Arch. des Sciences Biol.*, 28, 503, 1928).
- POLETTINI (B.). — Sull'azione di un fattore general nella genesi del cancro da catrame nel topo bianco (*Tumori*, 1929, 15, n° 3, p. 366-310).
- PUCCINELLI (E.). — Sulla produzione di tumori sperimentali nella vescica del ratto (*Pathologica*, 23, 73, 1931).
- REDING (R.). — Etude des mécanismes de cancérisation (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. 24, n° 5, juin 1935, p. 339).
- REINHARD (M. C.), THIBAudeau (A. A.) et CANDEE (C. F.). — The development of multiple tumors in tarred and radiated mice (*Journ. of cancer*, nov. 1934, 22, n° 3, pp. 590-596).
- REMOND (A.), SENDRAIL (M.) et RONDIL (V.). — Cancer du goudron et système réticulo-endothélial (*C. R. Soc. Biol.*, 101, 1000, 1929).
- RICHTER (M. N.), MAC DOWELL (E. C.), VICTOR (S.) et POTTER (S. S.). — Studies on mouse leukemia.

I. The experimental transmission of leukemia (*Journal of experimental Medecine*, avril 1930, p. 659).

- II. Hereditary susceptibility to inoculated leukemia (*Journal of Cancer Research*, août 1930, p. 434).
 - III. A comparison of four lines of leukemia transmitted by inoculation (*Journal of Experimental Medicine*, décembre 1930, p. 823).
 - IV. Specificity of susceptibility to different lines of inoculated leukemia (*Proc. Soc. Exp. Biol. and med.*, t. XXVIII, juin 1931, p. 1012).
 - V. Metabolic differences between two transmission lines of mouse leukemia (Victor et Potter).
 - VI. The predominating all type in Line I (*Proc. of the National Academy of Sciences*) (Potter et Richter).
 - VII. Relation of all death to the potency of inoculated all suspension (*Journal of Experimental Medicine*, t. 57, 1933, p. 1).
 - VIII. Continuity of all lineage in transmission lines of lymphatic leukemia (*Archives of pathology*, t. 15, 1933, p. 198) (Potter et Richter).
- RIEUX (J.). — Hématologie clinique (1 vol. Doin).
- ROGER (G. H.). — Physiologie de la moelle osseuse in *Traité de Physiologie*, par G. H. Roger et L. Binet.
- ROSS (H. C.). — Occupational cancer (*J. Cancer research*, 3, 321, 1918).
- ROTHER MEYER (A.) et ENGELBRETH-HOLM (J.). — Absorption de l'agent de la leucose des poules par des globules normaux de poules (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, n° 34, p. 829).
- La neutralisation de l'agent de la leucose des poules (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, n° 34, p. 830).
- ROUSSY (G.). — Le rôle du facteur terrain dans la production expérimentale du cancer par le goudron (*Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1922, t. CXXXVII, p. 617).
- ROUSSY (G.), LEROUX (R.) et WOLF (M.). — Le cancer in *Nouveau Traité de Médecine*, fascicule V, t. II. Masson.
- SABRAZÈS (J.). — Notions récentes sur les leucémies in « Notions nouvelles sur le Sang » (Gilbert et Weinberg) (Baillière, édit.).
- SABRAZÈS (J.), LE CHUITON (F.) et GINESTE (J.). — Hyperplasie des glandes tégumentaires et adénomatoses sudoripares après injection de folliculine chez le rat blanc (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXVII, p. 376).
- SANNIÉ (C.) et TRUHART (R.). — Les agents chimiques cancérogènes (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, t. 23, n° 1, janvier 1934, p. 6).
- SCHABAD (L. M.). — Studien über primäre Lungengeschwülste bei Mäusen und ihr Verhalten zum Strinkoleenter als cancerogenem Factor (*Zeitschr. f. Krebsforsch.* Berlin, sept. 1929, 30, n° 1, p. 24-59).
- SEELIG (M. G.) et COOPER (Z. F.). — A review of the recent literature of tar cancer (1927-1931) (*The Am. J. of Cancer*, 1933, vol. 17, p. 587).
- SIMONDS (J. P.). — Leukemia, pseudo leukemia and related conditions in the Slye stock of mice (*Journal of Cancer Research*, 1925, p. 329).
- SLYE (Maud). — The relation of heredity to the occurrence of spontaneous leukemia, pseudo leukemia, lymphosarcoma and allied diseases

- in mice (preliminary report) (*American Journal of Cancer*, t. 15, juillet 1931, p. 1361).
- SNIDJERS. — Leucémie du cobaye (*Nederl. Tijdschr. v. Genesk*, 1926, 70, p. 1256).
- SOBOLEVA, SCHABAD et SCHORR. — Cancer experimental chez les souris blanches (*Wratchenbaya Gazeta*, n° 6, p. 403, 1927).
- STODEL (G.). — Les colloïdes en biologie et en thérapeutique (*Thèse Paris*, 1908).
- STUBBS (E. L.) et FURTH (J.). — Relation of age and bred to susceptibility in leucosis of fowls (*Proc. of Soc. f. exp. Biol. and Med.*, vol. 28, juin).
- TEDESCHI (C.). — Lesioni da catrame per via endovenosa (*Tumori*, Milan, 1930, 16, n° 2, p. 101-124).
- TEUTSCHLAENDER (O.) et SCHUSTER (H.). — Histopathogeneses des experimentellen Teerkrebses (*Zeitschr f. Krebsforsch*, 1926, t. XXIII, p. 185).
- THOMSEN (O.) et ENGELBRETH-HOLM (J.). — De la provocation expérimentale d'états leucosiformes chez les poules. (*C. R. Soc. Biol.*, t. CIX, 1932, n° 13, p. 1213).
- Experimentelle Nervorrufen von leukotischen Zustände bei Hühnen (*Acta Pathologica et microbiologica scandinavia*, 1931, vol. VIII, p. 122).
- TIO TJWANGGIE. — Over Leukaemi by Dioren en over ein overentbae Cavialeucose (*Thèse Amsterdam*, 1927).
- TOSATTI. — Désordres sanguins et médullaires provoqués chez le lapin par les injections intra-médullaires de goudron (Soc. franç. d'hémat., 5 février 1936, in *Le Sang*, 1936).
- TROISIER (J.). — Etude expérimentale de la sarcomatose spontanée des poules (*Bull. de l'Assoc. franç. pour l'étude du cancer*, E. 23, n° 2, 1934, p. 225).
- TSUTSUI (H.). — Ueber das Künstliche erzeugte Cancroid bei der Maus (*Gann.*, 12, 17, 1918).
- TWORT (C. C.) et FULTON (J. D.). — Further experiments on the carcinogenicity of synthetic tars and their fractions (*Journal Path. and Bact.* Londres. Norviès 1930, 33, n° 1, p. 119-143).
- TWORT (C. C.) et TWORT (S. M.). — Classification of four thousand experimental oil and tar skin tumors of mice (*Lancet*, 21 juin 1930, 21, 8, p. 1331-1333).
- TWORT (C. C.) et TWORT (J. M.). — Studien über Krebsentstehung. Krebsbildung fahigkeit (*Zeitschr. f. Krebsforsch.* Berlin, 14 octobre 1930, 32, p. 491-519).
- VORONOFF (S.) et ALEXANDRESCU (G.). — Tumeurs abdominales produites chez le rat blanc par l'ingestion longtemps répétée d'un mélange à base de goudron (*Néoplasme* 8, 129, 1929).
- WACKER (L.) et SCHMINCKE (A.). — Experimentelle Untersuchungen zur Kausalen Genese a typischen Epithel. Wucherungen (*Munch. Med. Woch.*, 58, 1607, 1911).
- WALLBACH (G.). — La leucémie des poules modèle de la leucémie humaine (*Medizin Klinik*, n° 48, 30 nov. 1932, p. 1665).
- Recherches sur la leucémie des poules (*Le Sang*, 1935, n° 5 et 6).
- WATERMAN (N.). — Über die myeloiden Strukturänderungen der Milz

- bei der teergepinselten Maus (*Frankfort Ztschf. f. Path.*, 44, 540, 546, 1933).
- WEIL (P. Emile) et BLOCH (M.). — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques (in *Précis de Pathologie médicale*, t. V. Masson, Paris).
- WEIL (P. Emile), CHEVALLIER (P.) et SEE (G.). — Splénomégalie myéloïde mégacaryocytaire amyélocythémique (*Le Sang*. Paris, 1933, 7, n° 8, p. 773-789).
- WEIL (P. Emile) et BOUSSER (J.). — Les états hémorragiques post-auriques (*Le Sang*, 1932, p. 825).
- WEIL (P. Emile) et CLERC (A.). — Contribution à l'étude de la leucémie chez les animaux (*Arch. de Méd. Exp.*, juillet 1904).
- La leucémie chez les animaux (*Presse méd.*, 9-sept. 1905, n° 72, p. 571-573).
- WEIL (P. E.) et ISCH-WALL (P.). — Les leucémies à tumeurs (*Le Sang*, 5, 513-529, 1931).
- WEIL (P. Emile). — La leucémie post-benzolique (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des Hôp.*, 5 février 1932, p. 193).
- WEIL (P. Emile) et SÉE (G.). — La leucémie myéloïde à polynucléaires neutrophiles (*Presse médicale*, 9 juillet 1932, p. 1071-1074).
- WOGLOM (W. H.). — Experimental tar cancer (*Archives of pathology and lab. med.*, 1926, p. 533).
- YAMAGIWA (K.) et ITCHIKAWA (K.). — Experimentelle studie uber die pathogenese der Epithelialgeschwülste (*Mitt. a. d. med. Fak. d. k. Univ. zu Tokio*, 1915-1916, t. XV, p. 295, 1917-1918, t. XVII, p. 19).
- YAMAGIWA (K.). — Ueber die künstliche Erzeugung von Teercarcinom und Sarcom (*Virchow Archiv.*, 1921, t. CCXXXIII, p. 235).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
Première partie :	
Polyglobulies et leucémies provoquées chez le rat par les injections intra-médullaires de goudron.	
CHAPITRE I. — <i>Technique</i>	9
CHAPITRE II. — <i>Désordres sanguins</i>	16
§ 1. — Début des troubles	16
§ 2. — Altération des globules rouges	17
§ 3. — Altérations leucocytaires	24
§ 4. — Plaquettes sanguines	36
§ 5. — Coagulation	36
CHAPITRE III. — <i>Manifestations cliniques</i>	38
CHAPITRE IV. — <i>Lésions viscérales</i>	42
§ 1. — Lésions médullaires	42
§ 2. — Manifestations osseuses	50
§ 3. — Lésions spléniques	51
§ 4. — Etat des autres organes	55
CHAPITRE V. — <i>Lésions de la peau</i>	56
CHAPITRE VI. — <i>Formes anatomo-cliniques</i>	59
CHAPITRE VII. — <i>Des variations des conditions expérimentales. Leur influence sur les désordres sanguins</i>	69
CHAPITRE VIII. — <i>De la stérilité des rats soumis aux injections intra-médullaires de goudron</i>	76
Deuxième partie :	
CHAPITRE IX. — <i>Réactions de diverses espèces animales aux injections intra-médullaires de goudron</i>	90
CHAPITRE X. — <i>Désordres provoqués chez le rat blanc par les injections intra-médullaires de diverses substances</i>	118
CHAPITRE XI. — <i>Modifications hématiques consécutives à l'introduction de goudron dans la rate, les ganglions lymphatiques, à son application sur la peau</i>	126

Troisième partie :

CHAPITRE XII. — <i>Des leucémies expérimentales (Données établies par les recherches récentes)</i>	139
CHAPITRE XIII. — <i>De l'interprétation des désordres observés</i>	151
§ 1. — Comparaison aux leucémies humaines de la maladie expérimentale, provoquée par les injections intra-médullaires de goudron.....	151
§ 2. — Contribution apportée par l'étude de la myélopathie du goudron à la théorie de la nature néoplasique des leucémies	160
§ 3. — Pathogénie	163
§ 4. — Applications pratiques éventuelles.....	166
CONCLUSIONS	169
BIBLIOGRAPHIE	174

1650. — Impr. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine. Paris. — 1-1936
